

Coste efectividad de los diferentes tipos de stents coronarios que se utilizan en los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA)

Cost effectiveness of different types of coronary stents which are used in patients with acute coronary syndrome (ACS)

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Coste efectividad de los diferentes tipos de stents coronarios que se utilizan en los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA)

Cost effectiveness of different types of coronary stents which are used in patients with acute coronary syndrome (ACS)

Coste efectividad de los diferentes tipos de stents coronarios que se utilizan en los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) = Cost effectiveness of different types of coronary stents with are used in patients with acuted coronary syndrome (ACS)

1 CD.- (Colección: Informes, Estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

NIPO: 680-14-010-0

Síndrome coronario agudo
Coste-efectividad
Evaluación económica
Stents recubiertos de fármaco



Dirección Técnica: Paloma Arriola Bolado

Autor: Álvaro Hidalgo Vega

Coordinación y gestión del proyecto: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid (Brezmes A, López C, López M, Mendieta JM, Rodríguez F)

Apoyo y gestión documental: Álvarez N, Redondo JC

Revisores externos: Grupo de trabajo de stents del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS).

Los revisores externos no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y por la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. D. G. de Investigación, Formación e Infraestructuras Sanitarias

NIPO: 680-14-010-0

Depósito Legal: M-2446-2014

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Para citar este informe: Hidalgo Vega, A. Coste efectividad de los diferentes tipos de stents coronarios que se utilizan en los pacientes con síndrome coronario agudo. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Coste efectividad de los diferentes tipos de stents coronarios que se utilizan en los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA)

Cost effectiveness of different types of coronary stents which are used in patients with acute coronary syndrome (ACS)

Declaración de intereses

Los autores y revisores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Abreviaturas y acrónimos

AC	Angioplastia coronaria
ACB	Análisis coste-beneficio
ACEF	Análisis coste-efectividad
ACU	Análisis coste-utilidad
ACV	Accidente cerebrovascular
AI	Angina inestable
AMC	Análisis de minimización de costes
AP	Arteriopatía periférica
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
BMS	Bare metal stent
CF	Clase funcional
CI	Carciopatía isquémica
CIV	Comunicación intraventricular
CRD	Centre of Reviews and Dissemination. University of York
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
ECA	Ensayo clínico con asignación aleatoria
ECG	Electrocardiograma
EES	Everolimus eluting stent
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
GPC	Guía de Práctica Clínica
HEED	Health Economics Evaluations Database
HR	Hazard ratio
HTA	Health Technology Assessment Database
HTP	Hipertensión pulmonar
IC	Insuficiencia cardiaca
ICP	Intervención coronaria percutanea
IM	Infarto de miocardio
IMA	Infarto agudo de miocardio
LLL	Late lumen loss
MACE	Major adverse cardiac infarctation
N	Número de individuos
NHS	Servicio de Salud de Inglaterra
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIH	National Institutes of Health
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organización mundial de la salud
PES	Paclitaxel eluting stent
QALY	Quality adjusted live year

RCEI	Razón coste-efectividad incremental
RR	Riesgo relativo
SCA	Síndrome coronario agudo
SCACEST	Síndrome coronario agudo con elevación de ST
SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación de ST
SES	Sirolimus eluting stent
STEMI	ST-Segment Elevation Myocardial Infarction
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TLR	Target lesion revascularization
TRC	Terapia de resincronización cardiaca
TVF	Target vessel failure
TVR	Target vessel revascularization
WHO	World Human Organization
ZES	Zotarolimus eluting stent

Índice

Resumen	17
Abstract	19
Resumen en lenguaje no especializado	21
Introducción	25
Objetivos	33
Metodología	35
Revisión sistemática de resultados de efectividad y seguridad	35
Revisión sistemática de resultados de eficiencia	36
Análisis económico de coste-utilidad	40
Resultados	49
Eficacia	49
Eficiencia	85
Análisis coste utilidad	91
Discusión	97
Conclusiones	99
Anexos	101
Anexo 1. Estrategias de búsqueda de estudios de eficacia	101
Anexo 2. Longitud de los stents empleados en los estudios incluidos	104
Anexo 3. Estrategias de búsqueda de estudios económicos	106
Bibliografía	117

Índice de tablas

Tabla 1. Biomarcadores en el diagnóstico del SCASET	30
Tabla 2. Riesgo Relativo de paclitaxel (PES) versus sirolimus (SES), zotarolimus (ZES) y everolimus (EES) para la incidencia de la revascularización del vaso diana (TVR), infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte (M).	43
Tabla 3. Probabilidad de transición anual de revascularizaciones. PES: stents liberadores de paclitaxel; SES: de sirolimus; ZES: de zotarolimus; EES: de everolimus	
Tabla 4. Probabilidad de transición anual de nuevos infartos agudos de miocardio. PES: stents liberadores de paclitaxel; SES: de sirolimus; ZES: de zotarolimus; EES: de everolimus	44
Tabla 5. Valores aplicados de utilidades en los diferentes estados de salud	45
Tabla 6. Costes unitarios de los recursos sanitarios aplicados	45
Tabla 7. Lista de estudios incluidos y su acrónimo	50
Tabla 8. Resultado de las variables de los estudios de sirolimus vs everolimus	51
Tabla 9. Resultado de las variables de los estudios de zotarolimus vs paclitaxel	51
Tabla 10. Resultado de las variables de los estudios de zotarolimus vs everolimus	52
Tabla 11. Resultado de las variables de los estudios de zotarolimus vs sirolimus	52
Tabla 12. Resultado de las variables de los estudios de paclitaxel vs sirolimus	53
Tabla 13. Resultado de las variables de los estudios de paclitaxel vs everolimus	54
Tabla 14. Estudios con población diabética	57
Tabla 15. Listado de estudios con stents mini	59

Tabla 16. Listado de estudios con stents extra short	60
Tabla 17. Listado de estudios con stents short	61
Tabla 18. Listado de estudios con stents medium	63
Tabla 19. Listado de estudios con stents long	64
Tabla 20. Listado de estudios en pacientes con STEMI	65
Tabla 21. Listado de estudios con pacientes de novo	66
Tabla 22. Estimación del riesgo relativo (RR) de las variables analizadas a los tiempos indicados, de Paclitaxel (PES) respecto de Sirolimus (SES). Las dos primeras columnas numéricas expresan la frecuencia de los eventos/total de pacientes	69
Tabla 23. Estimación del riesgo relativo (RR) de las variables analizadas a los tiempos indicados, de Paclitaxel (PES) respecto de Zotarolimus (ZES). Las dos primeras columnas numéricas expresan la frecuencia de los eventos/total de pacientes	70
Tabla 24. Estimación del riesgo relativo (RR) de las variables analizadas a los tiempos indicados, de Paclitaxel (PES) respecto de Everolimus (EES). Las dos primeras columnas numéricas expresan la frecuencia de los eventos/total de pacientes	70
Tabla 25. Estimación del riesgo relativo (RR) de las variables analizadas a los tiempos indicados, de Everolimus (EES) respecto de Sirolimus (SES). Las dos primeras columnas numéricas expresan la frecuencia de los eventos / total de pacientes	71
Tabla 26. Estimación del riesgo relativo (RR) de las variables analizadas a los tiempos indicados, de Everolimus (EES) respecto de Zotarolimus (ZES). Las dos primeras columnas numéricas expresan la frecuencia de los eventos/total de pacientes	71
Tabla 27. Estimación del riesgo relativo (RR) de las variables analizadas a los tiempos indicados, de Sirolimus (SES) respecto de Zotarolimus (ZES). Las dos primeras columnas numéricas expresan la frecuencia de los eventos / total de pacientes.	72
Tabla 28. Medidas de dispersión (IC95%) del RR de muerte, infarto de miocardio y revascularización del vaso diana (TVR) en la comparación de los stents liberadores de Paclitaxel (PES) respecto de Sirolimus (SES).	73

Tabla 29. Medidas de dispersión (IC95%) del RR de muerte, infarto de miocardio y revascularización del vaso diana (TVR) en la comparación de los stents liberadores de Paclitaxel (PES) respecto de Zotarolimus (ZES)	75
Tabla 30. Medidas de dispersión (IC95%) del RR de muerte, infarto de miocardio y revascularización del vaso diana (TVR) en la comparación de los stents liberadores de Paclitaxel (PES) respecto de Everolimus (EES).	77
Tabla 31. Medidas de dispersión (IC95%) del RR de muerte, infarto de miocardio y revascularización del vaso diana (TVR) en la comparación de los stents liberadores de Everolimus (EES) respecto de Sirolimus (SES)	79
Tabla 32. Medidas de dispersión (IC95%) del RR de muerte, infarto de miocardio y revascularización del vaso diana (TVR) en la comparación de los stents liberadores de Everolimus (EES) respecto de Zotarolimus (ZES)	81
Tabla 33. Medidas de dispersión (IC95%) del RR de muerte, infarto de miocardio y revascularización del vaso diana (TVR) en la comparación de los stents liberadores de Sirolimus (SES) respecto de Zotarolimus (ZES)	83
Tabla 34. Listado de estudios por comparador, fuente de efectividad y utilidad	88
Tabla 35. Listado de estudios por tipo de análisis económico, perspectiva, tiempo de seguimiento, tasa de descuento, moneda, existencia de modelo y análisis de sensibilidad	89
Tabla 36. Listado de estudios por variables de eficacia, AVAC y coste	90
Tabla 37. Resultados del análisis coste utilidad	92
Tabla 38. Resultados del análisis de sensibilidad ante la variación del precio unitario de los stents.	95

Índice de figuras

Figura 1. Representación esquemática del modelo de Markov41	41
Figura 2. Flowchart revisión de eficacia y seguridad	49
Figura 3. Esquema de las evaluaciones directas identificadas en la revisión sistemática	43 68
Figura 4. Representación de la evolución de los IC-95% e IC+95% del riesgo relativo de los resultados de comparación de los stents liberadores de Paclitaxel (PES) respecto de Sirolimus (SES). 1º: muerte; 2º: infarto agudo de miocardio; 3º: revascularización del vaso diana.	74
Figura 5. Representación de la evolución de los IC-95% e IC+95% del riesgo relativo de los resultados de comparación de los stents liberadores de Paclitaxel (PES) respecto de Zotarolimus (ZES). 1º: muerte; 2º: infarto agudo de miocardio; 3º: revascularización del vaso diana.	76
Figura 6. Representación de la evolución de los IC-95% e IC+95% del riesgo relativo de los resultados de comparación de los stents liberadores de Paclitaxel (PES) respecto de Everolimus (EES). 1º: muerte; 2º: infarto agudo de miocardio; 3º: revascularización del vaso diana.	78
Figura 7. Representación de la evolución de los IC-95% e IC+95% del riesgo relativo de los resultados de comparación de los stents liberadores de Everolimus (EES) respecto de Sirolimus (SES). 1º: muerte; 2º: infarto agudo de miocardio; 3º: revascularización del vaso diana.	80
Figura 8. Representación de la evolución de los IC-95% e IC+95% del riesgo relativo de los resultados de comparación de los stents liberadores de Everolimus (EES) respecto de Zotarolimus (ZES). 1º: muerte; 2º: infarto agudo de miocardio; 3º: revascularización del vaso diana.	82

Figura 9. Representación de la evolución de los IC-95% e IC+95% del riesgo relativo de los resultados de comparación de los stents liberadores de Sirolimus (SES) respecto de Zotarolimus (ZES). 1º: muerte; 2º: infarto agudo de miocardio; 3º: revascularización del vaso diana	84
Figura 10. Flowchart artículos de eficiencia	85
Figura 11. Aplicación informática en Microsoft Excel desarrollada para realizar la evaluación económica	91
Figura 12. Representación del plano coste efectividad incremental	93
Figura 13. Representación de las curvas de aceptabilidad de coste efectividad	94

Resumen

Título: Coste efectividad de los diferentes tipos de stents coronarios recubiertos de fármacos que se utilizan en los pacientes con síndrome coronario agudo.

Autor/es: Álvaro Hidalgo Vega

Agencia: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid.

Persona de contacto: Paloma Arriola Bolado

Fecha: Junio 2013

Idioma: Español

Tipo de publicación: Revisión sistemática y evaluación económica ex novo.

Páginas: 124

Nº Referencias: 51

Tipo de tecnología: Stents recubiertos de fármaco

Palabras clave: Síndrome coronario agudo, coste-efectividad, evaluación económica, stents recubiertos de fármaco.

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de los stents recubiertos de fármaco comercializados en España entre sí. Asimismo, evaluar la eficiencia comparada entre los cuatro tipos de stents recubiertos de fármaco comercializados en España.

Metodología: Se diseñó un protocolo de revisión sistemática para obtener, mediante implantación por dos personas expertas, los estudios que describan los ensayos clínicos publicados con los diferentes stents. El protocolo se implantó en las principales bases de datos (Medline, Embase, Cochrane). Dicho protocolo contiene la estrategia de búsqueda, con criterios explícitos de inclusión y exclusión, además del mecanismo de selección en base a la calidad de los mismos. Se combinaron meta-analíticamente los resultados de las variables relevantes de los estudios seleccionados. Para la evaluación económica se diseñó un modelo analítico de decisión (Markov). Mediante el modelo, se estimarán los costes y los resultados, clínicos y de calidad de vida, asociados con cada tipo de stent. El análisis económico es del tipo coste utilidad, expresando el estimador de la eficiencia mediante el ratio coste utilidad incremental. Dicho análisis adoptará la perspectiva del pagador del sistema de salud y analizará los resultados en un horizonte temporal de 5 años. Las alternativas a comparar son los cuatro tipos de stents recubiertos de fármacos comercializados en España. Finalmente, se realizó un análisis de sensibilidad a partir de los resultados obtenidos en el caso base..

Abstract

Title: Cost effectiveness of different types of coronary stents which are used in patients with acute coronary syndrome (ACS)

Author/s: Alvaro Hidalgo Vega

Agency: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid

Contact: Paloma Arriola Bolado

Date: June 2013

Language: Spanish

Publication Type: Systematic review

Pages: 124

Number of References: 51

Technology: Drug-eluting stents

Key words: acute coronary syndrome, cost-effectiveness, economic evaluation, drug-eluting stents.

Objectives: To analyze the safety and efficacy of scientific literature published, which compare drug-eluting stents (DES) versus others DES, in patients with ischemic heart disease.

To conduct a cost-utility analysis of drug-eluting stents compared together in the Spanish Health System.

Methodology: We conducted two systematic reviews of the safety and effectiveness of different DES. Therefore, two literature searches were developed. The first one analyzed published studies fulfilling the inclusion criteria, to compare the effectiveness (measured by the revascularization rate) and safety (as measured by the myocardial infarction and mortality rates). The second literature search evaluated studies that analyzed the efficiency (as measured by the incremental cost utility ratio). In both cases, we compared the results of different types of DES. Finally, an economic evaluation was made on the subject. We carried out a cost-utility analysis, for which we designed a Markov model that simulated the evolution of a theoretical cohort of 1000 patients over a time horizon of five years. The alternatives analyzed were the different DES marketed in our country (sirolimus, paclitaxel, everolimus and zotarolimus). And the model purpose was to estimate the average total cost, from the perspective of our health system -expressed in €, 2013 - and the average result expressed in quality adjusted life years.

Resumen en lenguaje no especializado

Introducción: El síndrome coronario agudo (SCA) es una presentación aguda de la cardiopatía isquémica: angina inestable, infarto con y sin onda Q, y la muerte súbita de causa cardíaca. En nuestro país el SCA es una de las principales causas de mortalidad, morbilidad y coste sanitario.

De forma casi invariable la enfermedad que subyace en los SCA es la formación de un trombo sobre la rotura o la erosión de una placa aterosclerótica que produce una reducción aguda al flujo coronario y de la oxigenación miocárdica. Más raramente se debe a espasmo puro de la arteria coronaria sobre placa no complicada o sin evidencia de lesiones. Una proporción importante de estos pacientes precisan de tratamientos de revascularización coronaria, frecuentemente mediante angioplastia coronaria, y a continuación implantación de un stent. Los primeros stents eran metálicos sin ningún recubrimiento. Se observó una elevada incidencia de reestenosis posterior. Por ello, se desarrollaron nuevos stents recubiertos de fármacos (sirolimus y paclitaxel en un principio y everolimus y zotarolimus después) que reducían dicho riesgo. Sin embargo, el coste de los nuevos stents es superior.

Con el fin de tomar decisiones más adecuadas en la asignación de los recursos sanitarios, se hace necesario analizar en profundidad los resultados obtenidos con los stents recubiertos de fármacos entre sí para poder tomar decisiones sobre cuál de ellos es más eficiente para nuestro Sistema Nacional de Salud.

Objetivos: Analizar los estudios publicados sobre la eficacia y seguridad de los diferentes tipos de stents coronarios recubiertos de fármacos que se utilizan en los pacientes con síndrome coronario agudo.

Analizar los estudios publicados sobre la eficiencia comparada entre los distintos tipos de stents coronarios recubiertos de fármacos.

Realizar un análisis coste-utilidad de novo de la utilización de stents recubiertos de fármaco entre sí dentro del contexto de nuestro sistema sanitario.

Metodología: Se han realizado dos revisiones sistemáticas sobre seguridad y eficiencia de los diferentes stents liberadores de fármaco. Para ello se desarrollaron dos búsquedas bibliográficas; a partir de la primera se analizaron los estudios publicados, que cumpliendo con los criterios fijados, analizaran comparativamente la eficacia (medida mediante la tasa de revascularizaciones) y la seguridad (medida mediante la tasa de infartos de miocardio y de mortalidad); en la segunda se evaluaron aquellos que analizaban la eficiencia (estimada a través del ratio coste utilidad incremental). En ambos casos, se

compararon los resultados de los diferentes tipos de stents recubiertos de fármaco entre sí.

Se efectuó finalmente una evaluación económica sobre el tema de estudio; para su ejecución, realizada mediante un análisis coste-utilidad, se diseñó un modelo de Markov que simulaba la evolución de una cohorte teórica de 1000 pacientes durante un horizonte temporal de 5 años. Las alternativas analizadas fueron los stents, comercializados en nuestro país, recubiertos de cualquier fármaco (sirolimus, paclitaxel, everolimus y zotarolimus). La finalidad del modelo fue la de estimar el coste medio total, desde la perspectiva de nuestro sistema de salud –expresado en € de 2013- y el resultado medio –expresado en años de vida ajustados por calidad. Igualmente se estimó el ratio coste efectividad incremental entre los diferentes tipos de stents comercializados en España.

Resultados: La revisión sistemática de la efectividad y seguridad identificó 15 estudios que cumplieran con los criterios establecidos (principalmente ensayos clínicos controlados y aleatorizados de seguimiento superior a un año).

Se ha realizado un metaanálisis a partir de los resultados obtenidos en la revisión sistemática de la eficacia comparada de los diferentes stents liberadores de fármacos comercializados en nuestro país. El análisis de las medidas de dispersión, intervalos de confianza al 95% de los estimados riesgos relativos (IC95%), no muestra diferencias estadísticamente significativas en los resultados de las comparaciones PES vs SES; únicamente la tasa de revascularizaciones a 2 años muestra una diferencia significativa (RR: 1,72; IC95%: 1,28-2,3).

En las comparativas de PES versus ZES no se observan diferencias estadísticamente significativas para ninguna variable analizada; únicamente la incidencia a los 5 años de infarto de miocardio (RR: 2,28; IC95%: 1,34-3,87) presenta una diferencia significativa.

En las comparaciones de PES respecto de EES se muestran diferencias significativas a los 1 y 2 años para la incidencia de infarto (RR: 1,57; IC95%: 1,08-2,28) y de revascularizaciones (RR: 1,3; IC95%: 1,03-1,64).

Al evaluar EES respecto de SES no se observa ninguna diferencia que muestre significación estadística. Tampoco se observan en la comparativa de EES versus ZES.

En el último caso, SES versus ZES, se observan ciertas diferencias respecto de la incidencia de muerte a 5 años (RR: 2,49; IC95%: 1,26-4,92) y de infarto (RR: 4,74; IC95%: 1,15-19,49) y una diferencia inicial, al 1,5 años, de la de revascularizaciones (RR: 0,41; IC95%: 0,28-0,59).

La revisión sistemática de la eficiencia extrajo 4 estudios que cumplieran con los criterios establecidos (evaluaciones económicas completas que analizaran tanto costes como resultados de los dos tipos de stents).

De la revisión sistemática de los resultados de eficiencia un estudio señala

que EES era económicamente dominante respecto a PES en el 64,8% de las simulaciones y en el 85,7% el RCUI se mantuvo por debajo de 50.000 dólares por AVAC ganado. También refieren que EES era económicamente dominante respecto a PES en el 73,0% de las simulaciones y en el 79,3% el RCEI se mantuvo por debajo de 10.000\$ por revascularización evitada.

En la comparación de ZES vs SES, los autores del único estudio existente determinaron que en el 41% de las simulaciones Bootstrap el RCUI de ZES frente a SES se mantuvo por debajo de 50.000\$ por AVAC ganado.

En dos estudios que compararon ZES vs PES no se encontraron diferencias entre ambos. En el realizado fuera de España los autores determinaron que la simulación Bootstrap no mostró ningún beneficio de ZES en comparación con PES, mientras que en el realizado en España los autores indican que debido a la equivalencia demostrada en el ensayo clínico aleatorizado entre ZES y PES y al similar coste en España, se consideran que ambos dispositivos son similares en eficiencia.

Por último, a la vista de los resultados obtenidos en la evaluación económica efectuada, no se hallan diferencias estadísticamente significativas entre los estimadores de la eficiencia, mostrando un nivel similar de eficiencia entre unos y otros tipos de stents, si bien, se sugiere un coste medio menor asociado al uso de los stents de segunda generación.

Conclusiones: Se precisan más estudios que comparen de forma directa los diferentes tipos de stents entre sí, en ensayos clínicos aleatorizados y dotados de un tamaño de muestra que le confiera un poder estadístico suficiente, o bien en estudios observacionales que comparen de forma directa al menos dos tipos de stents recubiertos de fármaco diferentes.

A la vista de los resultados obtenidos en la evaluación económica efectuada, no se hallan diferencias estadísticamente significativas entre los estimadores de la eficiencia, mostrando un nivel similar de eficiencia entre unos y otros tipos de stents, si bien, se sugiere un coste medio menor asociado al uso de los stents de segunda generación.

Introducción

El síndrome coronario agudo es una de las principales causas de mortalidad, morbilidad y coste sanitario en España. Se ha llevado a cabo un estudio (1) donde se estima el número de casos de síndrome coronario agudo en España en 2013 y 2021, así como la tendencia en el periodo 2005–2049. Este estudio estima que para el 2013 habrá 115.752 casos de síndrome coronario agudo en España (intervalo de confianza del 95%; 114.822-116.687). De estos, 39.086 morirán durante los primeros 28 días y 85.326 serán hospitalizados. Los diagnósticos más comunes al ingreso y al alta serán síndrome coronario agudo sin elevación del ST (STEMI) (56%) e infarto agudo de miocardio (IAM) (81%) respectivamente. En 2021 el número de casos de síndrome coronario agudo se situará en 109.772 (intervalo de confianza del 95%; 108.868-110.635). La tendencia en el número de casos de síndrome coronario agudo entre 2005 y 2049 parece estabilizarse en la población de 25 a 74 años y aumentar significativamente en la población mayor de 74 años. Los casos de síndrome coronario agudo aumentarán hasta el año 2049 debido al envejecimiento de la población, aunque parece estabilizarse en la población menor de 75 años. Las consecuencias letales del síndrome coronario agudo entre los pacientes hospitalizados se ha reducido, pero la proporción de muertes súbitas se mantiene sin cambios.

El fin de este informe, es evaluar el coste-eficacia que presentan los diferentes stents liberadores de fármaco (DES), comercializados en España, entre sí.

Los stents se desarrollaron para mejorar los resultados de las angioplastias con balón que presentan con frecuencia reestenosis (2). Los stents han representado el mayor avance en el tratamiento percutáneo de la enfermedad coronaria, desde el desarrollo de la angioplastia con balón (3, 4). Varios estudios controlados aleatorizados han demostrado que la implantación del stent durante la angioplastia reduce las tasas de reestenosis en comparación con la angioplastia con balón aislada (3).

Según el registro español de 2011 (5), la actual situación de crisis económica grave que ha afectado a Europa y en particular a España, parece haber influido en la realización de intervenciones cardíacas. Así, en los últimos años la intervención coronaria percutánea (ICP) ha entrado en una fase de meseta, con crecimiento mínimo y, por primera vez, disminución del número de angioplastias en 2011. En este año se realizaron 63.202 ICPs, 1.129 menos que en 2010, lo que supone una reducción del 1.8%.

En dicho registro (5) se indica que se implantaron stents en el 89% de los casos en que se realizaba una ICP (un 5% menos en 2011 que en 2010), manteniéndose estable el porcentaje de stents liberadores de fármaco, un 61% de los 58.211 stents implantados.

Definición y clasificación del síndrome coronario agudo (SCA)

El síndrome coronario agudo (SCA) es una presentación aguda de la cardiopatía isquémica: angina inestable, infarto con y sin onda Q, y muerte súbita de causa cardíaca.

De forma casi invariable la enfermedad que subyace en el SCA es la formación de un trombo sobre la rotura o la erosión de una placa aterosclerótica que produce una reducción aguda al flujo coronario y de la oxigenación miocárdica. Más raramente se debe a espasmo puro de la arteria coronaria sobre placa no complicada o sin evidencia de lesiones.

La génesis de la enfermedad aterosclerótica es una respuesta inflamatoria de la pared vascular ante determinadas agresiones o estímulos nocivos. La hipertensión arterial, hiperlipemia, diabetes mellitus, tabaco, obesidad, homocisteína o las infecciones actuarían como estímulos pro-inflamatorios capaces de alterar la pared vascular. El reclutamiento de células inflamatorias, la proliferación de células musculares lisas y la acumulación de colesterol determinan el crecimiento de la placa aterosclerótica. Las placas responsables del SCA presentan alta actividad inflamatoria local, con fisuras o erosiones en su superficie, trombosis intracoronaria y vaso-reactividad aumentada.

Clasificación:

- Síndrome Coronario Agudo con elevación de ST: Infarto agudo de miocardio (IAM)
- Síndrome Coronario Agudo sin elevación de ST: IAM no Q y angina inestable (AI)

La presentación clínica del SCA depende de la extensión y duración de la isquemia secundaria a la obstrucción del flujo coronario.

Un trombo no oclusivo, o transitoriamente oclusivo, es la causa más frecuente de la AI o del IAM no Q. En la AI la oclusión temporal no suele durar más de 20 minutos y produce angina de reposo. En el IAM no Q la interrupción dura más tiempo, aunque el territorio distal puede estar protegido por circulación colateral desde otros vasos, limitando la isquemia y miocardio necrosado.

En el IAM Q el trombo es oclusivo sin circulación colateral y la duración de isquemia es más prolongada, con mayor duración del dolor y mayor necrosis, que suele ser transmural (6-11).

Epidemiología del síndrome coronario agudo (SCA)

En nuestro país, las enfermedades cardiovasculares constituyen uno de los problemas de salud más importantes para la población, teniendo una elevada incidencia y siendo la primera causa de muerte (12). La mayoría de las muertes evitables se deben a enfermedades coronarias, y se producen en el medio extra-hospitalario (13). En Europa se estima que 2 millones de personas son diagnosticadas anualmente de CI. La incidencia de CI en muchos países europeos está disminuyendo, debido principalmente a una reducción de los factores de riesgo de la enfermedad, en particular el consumo de cigarrillos, mientras que en Asia y en algunos países en desarrollo está ocurriendo lo contrario. Sin embargo, a pesar de la caída de la incidencia, la prevalencia global de CI está aumentando a nivel mundial porque la gente está viviendo más tiempo (14-20). En España, datos de los registros PRIAMHO I, PRIAMHO II, y MASCARA han demostrado que, entre 1995 y 2005, ha habido una reducción significativa en la mortalidad temprana en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento-ST (STEMI)(20, 21).

Recientemente se ha publicado un estudio (1), mencionado en el apartado “introducción”, donde se ha estimado el número de casos de síndrome coronario agudo en España en 2013 y 2021, así como la tendencia en el periodo 2005–2049. Se ha visto que para el 2013 habrá unos 115.752 casos de síndrome coronario agudo.

Diagnóstico del síndrome coronario agudo (SCA)

Síndrome coronario agudo con elevación de ST (SCACEST)(6-8)

Síntomas:

- Dolor torácico: definido como opresión, ardor, tumefacción, constricción..., con inicio gradual, de intensidad variable y duración mayor de 30 minutos. Localizado en la región retroesternal con irradiación a cuello, mandíbula, hombro izdo., parte interna de brazo, ambos brazos, codos o muñecas. Asociado con frecuencia a disnea, sudoración, náuseas, vómitos.
- Síncope o presíncope
- Confusión aguda

- ACV
- Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca
- Debilidad intensa...

Signos:

- Ansiedad, agotamiento, náuseas, palidez, inquietud, sudoración
- Taquicardia si estado adrenérgico o IC (isquemia cardiaca)
- Bradicardia si activación parasimpática
- Hipotensión leve frecuente
- Hipertensión si estado adrenérgico
- Angioplastia coronaria: 4º Ruido, 3ºR si IC, soplo sistólico si Insuficiencia mitral o comunicación intraventricular.
- Arteriopatía periférica(AP) estertores crepitantes si IC.

Exploraciones complementarias:

- *Electrocardiograma (ECG)*: exploración básica inicial. Ha de realizarse en los 5-10 primeros minutos de la llegada a Urgencias. Elevación segmento ST igual o superior a 0,2 mV de V1-V3 o mayor o igual a 0,1 mV en el resto. En fase hiperaguda aparecen ondas T altas picudas. Una vez establecido el infarto aparecen ondas Q.
- *Marcadores bioquímicos*: Determinación de troponina y CPK MB por elevada sensibilidad y especificidad.
- *Analítica general*: hemograma, bioquímica básica y coagulación.
- *Radiografía de tórax (Rx)*

Diagnóstico diferencial:

- *Dolor torácico prolongado*: disección de aorta, pericarditis aguda, dolor esofágico, biliar o pancreático, TEP, neumotórax, muscular o neuropático, síndrome de hiperventilación, psicógeno.
- *Elevación de ST*: variante normal, repolarización precoz, pericarditis aguda, hipertrofia de VI, bloqueo de rama izquierda, hipercaliemia, hipercalcemia, hipertensión pulmonar aguda, ictus, síndrome de Brugada, pos-cardioversión eléctrica, infiltración neoplásica cardiaca.

Síndrome coronario agudo sin elevación de ST (SCASEST)(9-11)

Diagnóstico:

Ante un paciente con dolor torácico agudo, el clínico debe responder lo antes posible a 2 preguntas:

- Cuál es el origen del dolor
- En caso de ser coronario, cuál es el riesgo de padecer una mala evolución.

Las herramientas básicas para una rápida valoración son ECG, anamnesis, exploración física, Rx tórax y marcadores bioquímicos.

Anamnesis

Valoración inicial encaminada a definir las características, localización y factores precipitantes o atenuantes del dolor; factores de riesgo cardiovascular clásicos, especialmente diabetes, antecedentes de cardiopatía isquémica y antecedentes familiares de arteriopatía.

Síntomas: dolor referido como peso, presión, tirantez o quemazón en el pecho -retroesternal, cuello, mandíbula, hombro o brazo izquierdo y en ocasiones epigástrico e interescapular-.

Precipitantes: ejercicio, estrés emocional, ingesta copiosa, ingesta de bebidas frías o exposición al frío.

Atenuantes: cese de actividad, nitroglicerina sublingual. El decúbito no suele aliviar los síntomas.

Exploración física

Identifica signos de inestabilidad o urgencia vital. Frecuencia cardíaca, tensión arterial en ambos brazos y temperatura. Aumenta la probabilidad de SCA la presencia de signos de dislipemia y/o arterioesclerosis (xantomas, xantelasmas, soplos arteriales). La semiología de insuficiencia cardíaca, 3ºruido, soplo de insuficiencia mitral durante el dolor apoya el diagnóstico de SCA y añade gravedad.

La exploración se orienta también a identificar o descartar otros cuadros como disección de aorta (asimetría de pulsos, soplo de regurgitación aórtica), pericarditis aguda (roce), taponamiento cardíaco (ingurgitación yugular y pulso paradójico) o el neumotórax (asimetría auscultación pulmonar).

ECG

Debe ser realizado e interpretado por un médico experimentado en los 10 primeros minutos de la consulta, sin confiar en los sistemas automáticos de interpretación. Presenta valor diagnóstico y pronóstico según el patrón y la magnitud de las alteraciones. Es importante el análisis dinámico de la repolarización, por lo que se realizarán ECG seriados, especialmente si el prime-

ro es normal, y durante el dolor. Se debe repetir en cualquier momento que el paciente refiera recurrencia o empeoramiento de los síntomas.

Depresión de ST, elevación transitoria de ST o inversión de la onda T. Los cambios de la onda T son sensibles pero menos específicos a no ser que sean marcados. La normalidad del ECG no descarta el origen coronario.

Marcadores bioquímicos

La elevación en plasma de marcadores de daño miocárdico es útil para confirmar el diagnóstico de SCASEST si no está claro tras la anamnesis y el ECG. Su negatividad no excluye el diagnóstico.

Su presencia indica necrosis o daño miocárdico aunque no necesariamente debidos a un SCA: tromboembolismo pulmonar, miopericarditis, tras episodios de taquicardia supra o ventriculares...

Diagnóstico diferencial:

Tabla 1. Biomarcadores en el diagnóstico del SCASET

Marcador	Inicio elevación	Intervalo pico	Duración	Ventajas	Inconvenientes
Miograma	1-4 h	6-7 h	24 h	Sensib. Alta Detección precoz Si negativa:descarta IAM	Muy baja especificidad (músculo estriado)
Creatinfosfocinasa cardíaca masa (CPK mb)	3-12 h	24 h	48-72 h	Detección de reinfarctos	Baja especific.Baja sensibil. paraIAM precoz o daño pequeño
Troponina cardíaca (Tn)	3-12 h	T: 12-48 h I: 24 h	T:5-15 días I: 5-10 días	Mayor Sensib. Y Especific. Utilidad pronóstica y de selección terapéutica	Baja Sensib. En fase precoz (<6h) Baja Sensib. Para detecc. Reinfarctos pequeños

Fuente: Elaboración propia a partir de (6-8)

- Dolor torácico no cardiológico: síndrome aórtico agudo, hipertensión pulmonar (HTP) aguda, tromboembolismo pulmonar (TEP), HTP crónica, origen respiratorio, digestivo, psicógeno, neuromuscular.
- Dolor cardiológico no isquémico: miopericarditis.
- Otras causas de descenso de ST: variante normal, fármacos (digital, diuréticos), hipocaliemia, bloqueo de rama, prolapso mitral, posttaquicardia poroxística.
- Otras causas de T plana o invertida: variante normal, hipertrofia-dilatación del ventrículo izquierdo, bloqueo de rama, preexcitación, miocardi-

tis, miopericarditis, aneurisma del ventrículo izquierdo, prolapso mitral, post-taquicardia supra o ventricular, memoria cardíaca tras estimulación ventricular, fármacos (digital, antiarrítmicos), alteraciones electrolíticas (hipercalcemia, hipopotasemia), feocromocitoma, alcoholismo, ictus, hemorragia subaracnoidea, TEP.

Tratamiento de las complicaciones (balones, stents BMS y DES)

Salvo si existe contraindicación, todos los pacientes con enfermedad coronaria deben tomar ácido acetil salicílico de forma crónica, diariamente y a dosis bajas (100–150 mg) por su efecto antiagregante plaquetario.

También los pacientes son tratados con betabloqueantes como tratamiento principal y para mejorar los síntomas se recomiendan nitratos (vía oral, sublingual o en parches transdérmicos), antagonistas del calcio, ivabradina y ranolazina. Los pacientes con crisis frecuentes de angina se someten a tratamiento de varios fármacos combinados.

Algunos pacientes con angina son candidatos a tratamientos de revascularización coronaria (consisten en corregir esas estrecheces), que se puede realizar mediante cirugía cardíaca de derivación (bypass) o por angioplastia coronaria (con cateterismo). La elección entre una u otra depende de las características de la enfermedad:

- Bypass. Para pacientes con enfermedad coronaria difusa, cuando la angioplastia no es posible y sobre todo si existe mala función del ventrículo izquierdo. Se realiza con apertura del tórax y anestesia general.
- Angioplastia coronaria. Se realiza cuando la enfermedad coronaria permite esta técnica. Se introduce un catéter hasta la arteria coronaria y se dilata con balón. Después se implanta un stent metálico (BMS) o un stent recubierto de fármaco (DES) (zotarolimus, everolimus, sirolimus o paclitaxel) dentro de la arteria para conseguir su permeabilidad siempre que esto sea posible.

Entre las complicaciones que se pueden dar con una angioplastia están las siguientes (22):

- Molestias y sangrado en el lugar de inserción del catéter.
- Daño de vasos sanguíneos debido a los catéteres.
- Reacción alérgica al medio de contraste que se usa durante la angioplastia.
- Arritmia.
- Necesidad de realizar una derivación coronaria o bypass coronario durante la intervención (sucede en menos del 3 por ciento de los pacientes). Puede presentarse si una arteria se obstruye más en vez de despejarse.
- Daño de los riñones a causa del medio de contraste que se usa durante la angioplastia.
- Ataque cardíaco (lo sufren entre el 3 y el 5 por ciento de los pacientes).
- Accidente cerebrovascular (sucede en menos del 1 por ciento de los pacientes).
- Reestenosis. Otro problema que puede presentarse después de la angioplastia es el crecimiento excesivo de tejido dentro de la sección de la arteria en que se hizo el tratamiento. Si esto sucede, la arteria puede estrecharse u obstruirse de nuevo, a menudo en los 6 meses siguientes a la intervención.

Justificación del informe

Un proyecto previo sobre la evaluación económica de los stents recubiertos o no de fármacos en el tratamiento de la cardiología isquémica evaluó la eficacia, seguridad y eficiencia de los stents recubiertos de fármacos respecto de los convencionales (23).

Sin embargo, existen diversos tipos de stents recubiertos por fármacos en España:

- BOSTON: Taxus (paclitaxel), Promus (everolimus)
- CORDIS: Cypher (sirolimus),
- ABBOTT: Xience (everolimus)
- MEDTRONIC: Endeavor (zotarolimus)

Y por ello sería conveniente evaluarlos comparativamente.

Objetivos

Primarios

Evaluar, a partir de una revisión sistemática de la literatura, la eficacia y seguridad de los diferentes stents recubiertos de fármaco en pacientes con síndrome coronario agudo. Asimismo, evaluar, igualmente con una revisión sistemática de la literatura, la eficiencia comparada entre ellos.

Secundarios

Realización de una evaluación económica de novo, a partir de los datos de eficacia y costes obtenidos de las revisiones de la literatura anteriores. Para ello se realizará un análisis coste utilidad mediante la elaboración de un modelo de Markov. Este modelo partirá de un modelo previo realizado por la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid (24) y por una actualización llevada a cabo recientemente por la misma Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid (23).

Metodología

Revisión sistemática de resultados de efectividad y seguridad

Se diseñó un protocolo de revisión sistemática que contiene la estrategia de búsqueda, los criterios explícitos de inclusión y exclusión, además del mecanismo de selección de los estudios en base a la calidad de los mismos.

El protocolo es aplicado por dos personas expertas en las principales bases de datos de revistas científicas indexadas.

Las alternativas incluidas en la evaluación son:

- Stents recubiertos de fármacos (drug-eluting stents, DES):
 - Primera generación: sirolimus, paclitaxel
 - Segunda generación: everolimus, zotarolimus

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica para encontrar datos comparativos entre los stents. Se han consultado las siguientes bases de datos:

Pubmed

EMBASE

Cochrane Database of Systematics Reviews

Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central)

Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)

Para la revisión de la eficacia y seguridad se utilizaron los siguientes términos del tesoro MeSH o de texto libre: *, drug eluting stent*, DES, paclitaxel, zotarolimus, everolimus, sirolimus, ischemic cardiopathy*, acute coronary syndrome*. Tipo de publicación Randomized Controlled Trial. Filtro de tiempo: Publication date from 1999/01/01 (Anexo 1. Estrategias de búsqueda de estudios de eficacia).

Criterios de inclusión:

- Ensayos clínicos aleatorizados y controlados para la revisión de la eficacia y seguridad.
- Stent liberador de fármaco vs. Stent liberador de fármaco
- Estudios aleatorizados y controlados
- Variables analizadas: muerte, infarto de miocardio y/o reestenosis.
- Tiempo de seguimiento superior a 1 año. Se ha determinado este criterio porque la incidencia de las variables obtenidas a corto plazo difiere de las obtenidas a largo plazo, por lo que no se pueden extrapolar.
- Publicadas en inglés o castellano

Se incluyeron estudios con resultados para al menos una de las siguientes variables:

- Mortalidad (cardiaca y no cardiaca)
- Infarto agudo de miocardio (IM)
- Revascularización de la lesión tratada (TLR)
- Revascularización del vaso tratado (TVR)

Criterios de exclusión:

- Artículos de revisión y trabajos simplemente sobre aspectos metodológicos, aunque fueron retenidos para su uso en la introducción y discusión.
- Artículos o ensayos que comparen los stents frente a otro tipo de técnica y no exista una comparación de al menos dos stents DES entre sí.
- Estudios que no considerasen pacientes con síndrome coronario agudo o que comparasen stents no comercializados en España.
- Comparación de diferentes polímeros que contienen el fármaco
- Tiempo de seguimiento inferior a 1 año.

Extracción de datos y variables

Tras la selección los trabajos fueron revisados y extraída la información de interés que incluye datos relativos a:

- Contexto del estudio:
 - Autores
 - Revista
 - Año de publicación

- Muestra y características:
 - Nombre ensayo clínico
 - Características del ensayo clínico
 - Características de la población seleccionada (edad, sexo)
 - Tamaño muestral
 - Periodo de estudio
 - País estudio
- Stens comparados:
 - Drug-eluting stents (DES) o stents liberadores de fármaco:
 - . paclitaxel
 - . sirolimus
 - . everolimus
 - . zotarolimus
- Variables relacionadas con la efectividad:
 - Fuente de datos de la efectividad: tasa de reestenosis
- Variables de seguridad: muerte e IM.

Se seleccionaron dichas variables debido a que las complicaciones más frecuentes tras la implantación de un stent pueden ser la muerte, el infarto de miocardio y la reestenosis (22).

Revisión sistemática de resultados de eficiencia

Se diseñará un modelo analítico de decisión (Markov) similar al diseñado para el proyecto previamente citado(23), con el fin de poder hacer más comparables ambos estudios. Mediante el modelo se estimarán los costes y los resultados, clínicos y de calidad de vida, asociados con cada tipo de stent.

El análisis económico será del tipo coste utilidad, expresando el estimador de la eficiencia mediante la ratio coste utilidad incremental. Dicho análisis adoptará la perspectiva del pagador del sistema de salud y analizará los resultados en un horizonte temporal de 5 años. Las alternativas a comparar son los cuatro tipos de stents recubiertos de fármacos citados en el apartado justificación del informe.

Finalmente, se realizará un análisis de sensibilidad a partir de los resultados obtenidos en el caso base.

Para la evaluación económica se toma como rango de tiempo enero de 2006 hasta mayo de 2013, tomando como referencia el informe previo realizado por la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid (24) sobre la valuación económica de los stents recubiertos de fármacos en indicaciones de riesgo .

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica para encontrar datos comparativos entre los diferentes tipos de DES. Se han consultado las siguientes bases de datos desde enero de 2006 hasta mayo de 2013:

- PUBMED
- EMBASE
- Cochrane database of Systematics reviews
- Cochrane Central Register of ControlLed Trials (Central)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
- Health Technology Assessment Database (HTA)
- Health Economics Evaluations Database (HEED)

Para la revisión se utilizaron los siguientes términos del tesauro MeSH o de texto libre: “cost* OR economic* OR evaluat* OR valu* OR pharmaceutical* OR drug cost* OR cost*analys* OR costbenefit OR cost benefit OR cost-effect* OR cost effect* OR cost-utility OR cost utility OR QALY* OR quality adjusted life year* OR cba OR cea OR cue OR costs and cost analysis) AND (stents* OR Taxus* OR paclitaxel* OR Promus* OR everolimus* OR Cypher* OR sirolimus* OR Xience* OR Endeavor* OR zotarolimus* OR DMS*) AND (Ischemic cardiopathy* OR acute coronary syndromes *). Filtro de tiempo: Publication date from 2006/01/01.

Criterios de inclusión:

- Evaluaciones económicas completas, es decir aquellas que evalúan al menos dos alternativas midiendo tanto los costes como los efectos resultantes de su aplicación.
- Se consideró cualquier tipo de evaluación económica completa: análisis coste-utilidad (ACU), análisis coste-efectividad (ACEF), análisis coste-beneficio (ACB), análisis de minimización de costes (AMC). Esto es, cualquier análisis económico que incluya costes y efectos/resultados en salud de dos o más intervenciones, en cualquier ámbito y desde cualquier perspectiva.
- Las evaluaciones económicas debían estar centradas en la eficacia, la seguridad y eficiencia de los stents coronarios recubiertos de fármacos que se utilizan en los pacientes con síndrome coronario agudo.

Se incluyeron estudios con resultados para al menos una de las siguientes variables:

- Mortalidad (cardíaca y no cardíaca)
- Infarto agudo de miocardio (IM)
- Revascularización de la lesión tratada (TLR)
- Revascularización del vaso tratado (TVR)

Criterios de exclusión:

- Artículos de revisión y trabajos simplemente sobre aspectos metodológicos, aunque fueron retenidos para su uso en la introducción y discusión.
- Evaluaciones económicas que no considerasen pacientes con síndrome coronario agudo o que no comparasen dos o más stents recubiertos comercializados en España.

Extracción de datos y variables

Tras la selección los trabajos fueron revisados y extraída la información de interés que incluye datos relativos a:

- Contexto del estudio:
 - Autores
 - Revista
 - Factor impacto revistas
 - Año de publicación
- Muestra y características:
 - Nombre ensayo clínico
 - Características del ensayo clínico
 - Características de la población seleccionada (edad, sexo)
 - Tamaño muestral
 - Periodo de estudio
 - País estudio
 - País autor principal
- Stens comparados:
 - Drug-eluting stents (DMS) o stents recubiertos: Taxus (paclitaxel), Promus (everolimus), Cypher (sirolimus), Xience (everolimus), Endeavor (zotarolimus)
- Métodos y características de evaluación económica:
 - Tipo de análisis: AMC, ACB, ACEF o ACU
 - Perspectiva del análisis: proveedor de salud, financiador de salud, paciente, social, no se indica
 - Tipo análisis de decisión: Árbol de decisión, Modelo de Markov, otros
- Variables relacionadas con los costes
 - Fuente de datos de costes: primaria, secundaria o ambas. Se consideró fuente de datos primaria en los casos de ensayos clínicos y estudios observacionales con evaluación económica que medían directamente los costes y fuente de datos secundaria cuando se obtenían de otras fuentes.
 - Moneda
 - Año de precios utilizados

- Tasa de descuento
- Descripción detallada de los costes sanitarios y costes no sanitarios
- Variables relacionadas con los resultados de la evaluación económica
 - Horizonte temporal
 - Dominancia
 - Ratio coste-efectividad o coste-utilidad (cálculo, intervalo de confianza y test diferencias)
 - Adherencia al tratamiento
 - Superioridad en términos de efectividad del tratamiento
 - Inferioridad en términos de costes del tratamiento
 - Análisis de sensibilidad (determinístico y/o probabilístico, mejor o peor escenario)
 - Curva aceptabilidad
- Conclusiones
 - Naturaleza estudio (pública, privada, mixta)
 - Financiación del estudio
 - Conflicto intereses (sí, no, no sabe)
 - Resultados favorecen Financiador del estudio
 - Equipolencia entre dosis comparadas
 - Conclusiones del artículo en términos de evaluación económica

Análisis económico de coste-utilidad

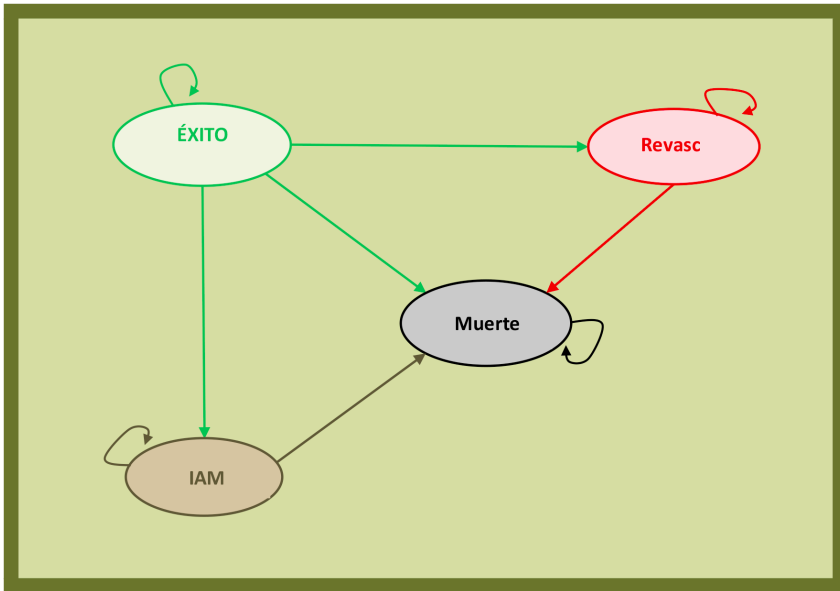
Se ha realizado un análisis coste utilidad mediante un modelo de Markov diseñado para este estudio. Su objetivo era estimar el coste medio por paciente y el resultado medio obtenido en una cohorte de pacientes con síndrome coronario agudo, a los que se había implantado un stent liberador de fármacos.

El modelo se realizó en Microsoft Excel 2010, que permite gran versatilidad y sencillez, y posibilita la interacción con el usuario final para estimar resultados a partir de su propio escenario, incluyendo el valor de las variables más relevantes que difieran de las incorporadas al análisis.

Para dicho análisis se adoptó la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, evaluando los resultados en un horizonte temporal de 5 años.

Las alternativas analizadas fueron las 4 diferentes categorías de stents recubiertos de fármacos: sirolimus, paclitaxel, everolimus y zotarolimus. El esquema del modelo de Markov se presenta en la Figura 1.

Figura 1. Representación esquemática del modelo Markov



Fuente: Elaboración propia

El modelo de Markov comprende principalmente cuatro estados de salud, que se presentaban como excluyentes (los pacientes sólo podían permanecer en cada ciclo en un único estado de salud) y exhaustivos (comprendían todas las posibles situaciones en que se puede hallar el paciente). Los estados diseñados fueron:

- Éxito, en donde, tras la implantación del stent, los pacientes no presentan complicación alguna
- Revascularización, situación en que el paciente es sometido a una intervención coronaria percutánea
- IAM, situación en donde el paciente sufre un infarto agudo de miocardio
- Muerte, estado absorbente cuando fallece el paciente

El modelo se inicia con una cohorte teórica de mil pacientes a los que se implanta cada uno de los cuatro tipos de stents evaluados, obteniéndose el éxito de la intervención o bien precisándose una nueva intervención. Los pacientes que presentan éxito pueden transitar en el siguiente ciclo de Markov –cuya duración se estableció en 5 años– a uno de los siguientes es-

tados: revascularización o reestenosis subsidiaria de un nuevo proceso de intervención coronaria percutánea con colocación de un nuevo stent, infarto agudo de miocardio o muerte, así como permanecer en el estado de éxito sin complicaciones. Una vez en el estado de revascularización, el paciente es reintervenido de nuevo o pasa a un estado asintomático posterior a la revascularización o muere. Posteriormente a la revascularización, el paciente puede precisar una nueva intervención, pasar a un estado de éxito sin complicaciones, sufrir un infarto agudo de miocardio o morir. Los pacientes que sufren un infarto pueden sobrevivir o no al mismo. En el caso de sobrevivir, el paciente puede presentar un estado asintomático de éxito, sufrir una nueva intervención, presentar un nuevo episodio de infarto o morir. Todos los pacientes que alcanzan el estado de muerte, permanecen en el mismo hasta el final del estudio, al tratarse de un estado absorbente.

Para estimar las probabilidades de transición entre los estados de salud mencionados, se efectuó un metaanálisis con los datos extraídos de los ensayos clínicos identificados en la correspondiente revisión sistemática. Con el fin de incorporar la variación del riesgo de incidencia de los eventos ocurridos, se desagregaron los datos en función del tiempo hasta el evento, obteniendo información para los períodos 1, 2, 3, 4 y 5 años de forma separada.

La medida de expresión de los resultados del metaanálisis fue el riesgo relativo (RR), obtenido mediante el método de efectos aleatorios de Der Simonian-Laird (Tabla 2). Al no hallarse datos para cada uno de los tiempos en que se desagregaron los resultados obtenidos para los riesgos relativos, se estimaron mediante interpolación múltiple, a partir de modelos de regresión.

Tabla 2. Riesgo Relativo de paclitaxel (PES) versus sirolimus (SES), zotarolimus (ZES) y everolimus (EES) para la incidencia de la revascularización del vaso diana (TVR), infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte (M).

Evento	Variable	RR PES vs SES	RR PES vs ZES	RR PES vs EES
TVR	pRev1	2,70	0,47	1,65
	pRev2	2,21	0,67	1,20
	pRev3	1,72	0,87	0,74
	pRev4	1,23	1,07	0,74
	pRev5	0,74	1,27	0,74
M	pm_1	1,51	0,56	1,25
	pm_2	1,58	0,68	1,31
	pm_3	1,66	0,80	1,37
	pm_4	1,73	0,92	1,43
	pm_5	1,80	1,04	1,49
IAM	pIAM_1	2,02	1,00	1,61
	pIAM_2	1,59	1,29	1,57
	pIAM_3	1,17	1,58	1,53
	pIAM_4	0,74	1,87	1,49
	pIAM_5	0,74	2,16	1,45

Fuente: Elaboración propia a partir del metaanálisis de los resultados de la revisión bibliográfica

Los valores de los riesgos relativos se utilizaron posteriormente para la estimación de las correspondientes tasas de riesgo de incidencia de cada evento analizado en cada tipo de stents. A partir de los correspondientes valores de tasas de riesgo ajustados mediante el riesgo relativo, se estimaron las correspondientes probabilidades de transición anuales entre los estados, mediante la ecuación:

$$p_t = 1 - e^{-rt}$$

siendo p_t la probabilidad de transición, r la tasa de riesgo pertinente y t el tiempo del ciclo de Markov (Tabla 3 y Tabla 4).

Tabla 3. Probabilidad de transición anual de revascularizaciones. PES: stents liberadores de paclitaxel; SES: de sirolimus; ZES: de zotarolimus; EES: de everolimus.

	PES	SES	ZES	EES
Revascularización en 1º año	0,0065	0,0174	0,0030	0,0107
Revascularización en 2º año	0,0331	0,1399	0,0444	0,0783
Revascularización en 3º año	0,0370	0,0563	0,0288	0,0247
Revascularización en 4º año	0,0370	0,0454	0,0394	0,0275
Revascularización en 5º año	0,0370	0,0276	0,0467	0,0275

Fuente: Elaboración propia a partir del metaanálisis de los resultados de la revisión bibliográfica

Tabla 4. Probabilidad de transición anual de nuevos infartos agudos de miocardio. PES: stents liberadores de paclitaxel; SES: de sirolimus; ZES: de zotarolimus; EES: de everolimus.

	PES	SES	ZES	EES
Infarto 1º año	0,0195	0,0389	0,0194	0,0312
Infarto 2º año	0,0254	0,0287	0,0233	0,0283
Infarto 3º año	0,0025	0,0295	0,0398	0,0386
Infarto 4º año	0,0025	0,0019	0,0047	0,0037
Infarto 5º año	0,0025	0,0019	0,0054	0,0036

Fuente: Elaboración propia a partir del metaanálisis de los resultados de la revisión bibliográfica

Los resultados sanitarios se midieron como años de vida ajustados por calidad (AVAC), para lo cual se estimó la supervivencia a 5 años de los pacientes ubicados para cada período de tiempo en cada uno de los estados de salud, la cual se expresó en años de vida ganados (AVG). Posteriormente, este tiempo de supervivencia se ajustó a calidad mediante las utilidades asociadas a cada estado de salud. De esta forma, el horizonte temporal de 5 años –período de evaluación de la cohorte en cualquiera de las alternativas analizadas- se desagrega en espacios temporales asociados con los diferentes estados de salud y ponderado por las utilidades.

Finalmente, se estima la supervivencia ajustada a calidad de cada paciente, obteniéndose así información, tanto de la cantidad de vida (supervivencia general) como de la calidad de vida (supervivencia ajustada a calidad), en una variable bidimensional como es el año de vida ajustado a calidad o AVAC. Los valores de las utilidades de cada estado de salud

(Tabla 5) se tomaron del informe económico realizado por la Comunidad de Madrid sobre la evaluación económica de los stents en indicaciones de riesgo (24), con el fin de hacer más homogéneos los resultados obtenidos.

Tabla 5. Valores aplicados de utilidades en los diferentes estados de salud

		utilidad
Stent a t0	u_st0	0,69
Stent a t 1 mes	u_st1	0,84
Stent a t 6 meses	u_st6	0,86
Stent a t 12 meses	u_st12	0,86
estado sintomático	u_sint	0,71

Fuente: Martin et al. 2008 (24)

Los resultados de costes se obtuvieron a través de la identificación y cuantificación de los recursos utilizados en cada estado de salud (Tabla 6). Posteriormente, se aplicaron costes unitarios obtenidos de fuentes oficiales (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Consejería de Salud de la Comunidad Autónoma de Madrid, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos), así como de bases de costes privadas (eSalud) y de estudios económicos; con ello se estableció el coste total asociado con la implantación de cada alternativa evaluada.

Tabla 6. Costes unitarios de los recursos sanitarios aplicados

		coste unitario
stent recubierto de fármaco	c_stf	1000
Tto/mes Clopidogrel (PVP_IVA)	c_CLO	15,72
Tto/mes Aspirina 100 mg (PVP_IVA)	c_AAS	1,26
ACTP	c_ACTP	4628
Muerte	c_M	1837,5
IAM	c_IAM	5722
IAM mortal	c_IAMm	7528

Dada la perspectiva del estudio, la del sistema nacional de salud, sólo se incorporaron costes sanitarios directos que fueran relevantes para obtener las diferencias de costes entre las alternativas. En base a ello se incorporaron los costes de adquisición de los stents con y sin recubrimiento de fármacos, así como los asociados a los procedimientos quirúrgicos para su implantación; asimismo, se incluyeron los costes de adquisición del tratamiento dual antiagregante con aspirina y clopidogrel, el coste asociado al cuidado del paciente en sus últimos días como consecuencia de una complicación y el del manejo del paciente afectado de un infarto agudo de miocardio con resultado de muerte o no.

Dado que el horizonte temporal sobrepasa el año de duración, se aplicó una tasa de descuento del 3%, tanto a costes como a resultados obtenidos, a partir del segundo año de evolución de la cohorte.

El estimador de la eficiencia fue el ratio coste utilidad incremental, el cual fue estimado como el cociente entre el coste incremental y el resultado incremental asociado a la utilización de los nuevos stents recubiertos de fármacos en sustitución de los clásicos stents metálicos. Dicho estimador se calculó mediante la ecuación:

$$\text{RCEI} = \frac{C_{\text{DES}} - C_{\text{BMS}}}{\text{VAC}_{\text{DES}} - \text{AVAC}_{\text{BMS}}}$$

expresando el coste incremental en € necesario para obtener 1 AVAC adicional mediante la utilización de un DES frente a otro DES.

Los resultados del metaanálisis mostraron ya una notable variabilidad respecto de los valores estimados confirmados por los rangos obtenidos de cada tasa de incidencia (a través de los intervalos de confianza al 95%). En base a este aspecto se adoptó la realización del análisis económico mediante un modelo de tipo probabilístico. Para ello se manejaron todas las variables como variables aleatorias, asignándose cada una de ellas a un tipo de distribución probabilística. Las probabilidades de transición se analizaron como distribuciones beta, al distribuirse éstas entre los valores 0 y 1, estimándose los correspondientes valores de α y β mediante el método de los momentos. Las utilidades de los diferentes estados de salud se asignaron igualmente a distribuciones beta. Los precios unitarios de los procedimientos quirúrgicos lo hicieron a sendas distribuciones normales para incluir la variabilidad del valor de los correspondientes grupos de diagnóstico relacionado en los distintos ámbitos geográficos.

Una vez tratadas todas las variables como variables aleatorias, se procedió a realizar una simulación de Monte Carlo a través de 1.000 iteraciones del modelo para cada uno de los stents evaluados. De esta manera se obtuvieron 1.000 pares de variables de resultado de coste (€) y beneficio (AVAC) a partir de las cuales se graficó una curva de aceptabilidad de coste efectividad.

La estimación de dicha gráfica se realizó mediante el cálculo del beneficio incremental neto monetario (ΔBNM) de cada alternativa para un amplio rango de valores de disposición a pagar, mediante:

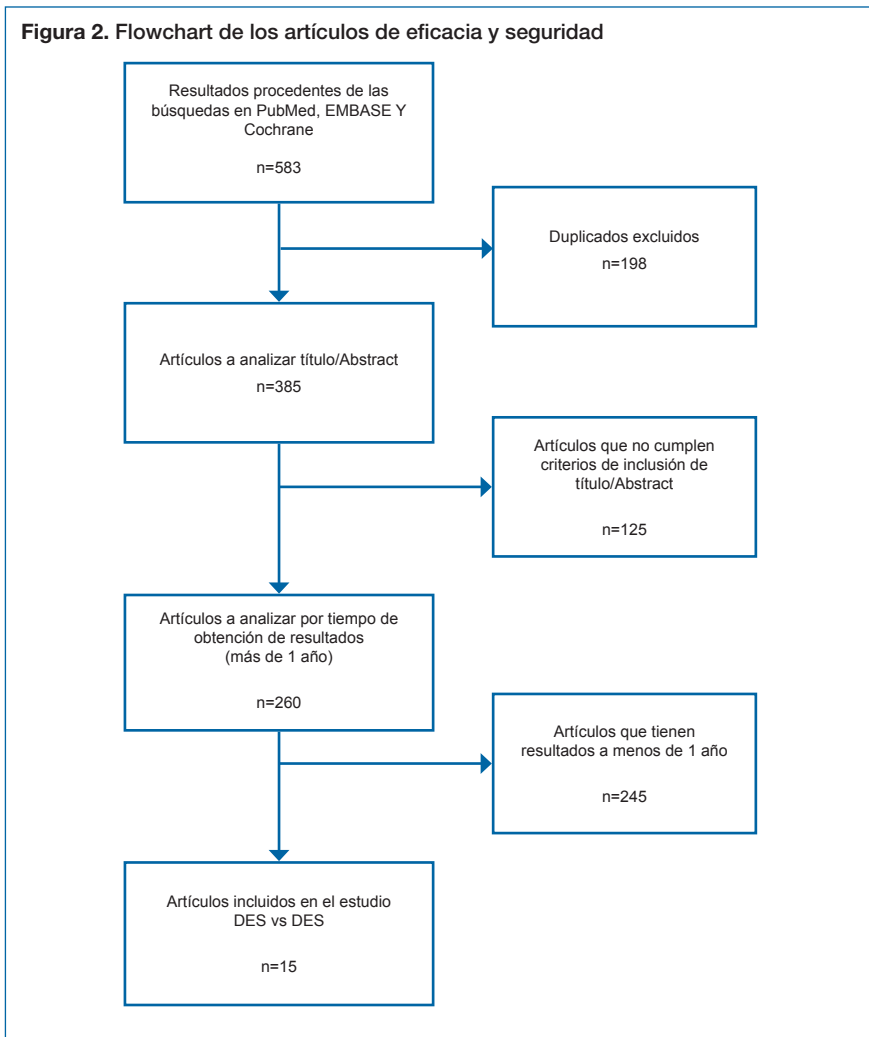
$$\Delta\text{BNM} = \lambda * [\Delta(\text{B}_x - \text{B}_y) - \Delta(\text{C}_x - \text{C}_y)] = \lambda * (\mu\Delta_B - \mu\Delta_C)$$

En donde λ es la disposición máxima a pagar, $\Delta(\text{B}_x - \text{B}_y)$ es la diferencia de los beneficios obtenidos con las opciones x e y; $\Delta(\text{C}_x - \text{C}_y)$, la diferencia de los costes de dichas alternativas; $(\mu\Delta_B)$ es el valor medio de las diferencias de beneficios y $(\mu\Delta_C)$ el de las diferencias de los costes. El resultado del beneficio incremental neto monetario muestra eficiencia si y sólo si es mayor que 1, es decir, que el valor económico del beneficio obtenido (ajustado por una disposición a pagar) es superior al coste incurrido. A continuación se estima la probabilidad de que los resultados de las 1.000 iteraciones de la simulación sean eficientes, graficándose entonces dicha probabilidad para cada disposición a pagar analizada (λ).

Resultados

Eficacia

De la búsqueda en las diferentes fuentes, se obtuvieron 583 resultados. De estos se excluyeron 198 por duplicidad, 125 por no cumplir criterios de título/abstract y 245 por presentar resultados a menos de 1 año. Finalmente se han incluido 15 estudios (ver Figura 2).



De los 15 (25-39) estudios incluidos, no en todos se pudo obtener información sobre el lugar donde se llevó a cabo, pero de los que si se indicaba, todos se han realizado en Europa. Lo que si se ha obtenido en todos ellos, es el nombre abreviado del estudio (acrónimo) (Tabla 7).

Tabla 7. Lista de estudios incluidos y su acrónimo

Autor / Año	Nombre estudio	Comparador A	Comparador B
Billinger 2008(25)	SIRTAX	SES	PES
Briguori 2011(26)	NAPLES-DIABETES	SES	PES
		SES	EES
		PES	EES
Byrne 2010(27)	ISAR-TEST-2	SES	PES
De la Torre Hernandez 2013(28)	ESTROFA-LM	SES	PES
Jensen 2012(29)	SORT OUT IV	SES	EES
Kaiser 2010(30)	BASKET-PROVE	PES	EES
Kandzari 2011(31)	ENDEAVOR III	SES	PES
Kang 2011(32)	KOMER	SES	PES
Kim 2011(33)	PROSIT	SES	EES
Kirtane 2013 (34)	ENDEAVOR IV	PES	EES
Lee 2011(35)	DES-DIABETES	SES	PES
Leon 2010 (36)	ENDEAVOR IV	SES	PES
Maeng 2011(37)	SORT OUT III	SES	PES
Silber 2011(38)	RESOLUTE	SES	EES
Stone 2011 (39)	SPIRIT IV	PES	EES

SES: sirolimus eluting stent; PES: paclitaxel eluting stent; EES: Everolimus eluting stent; DES: drug eluting stent; ZES: zotarolimus eluting stent. Fuente: Elaboración propia

De los 15 estudios, en dos se compara sirolimus vs everolimus (14.29%) (Tabla 8) (29, 30), en cuatro estudios se compara zotarolimus vs paclitaxel (28.57%) (Tabla 9) (26, 32, 34, 36), en un estudio se compara zotarolimus vs everolimus (7.14%) (Tabla 10) (38), en cinco estudios se compara zotarolimus vs sirolimus (35.71%) (Tabla 11) (26, 27, 31, 32, 37), en cinco se com-

para paclitaxel vs sirolimus (35.71%) (Tabla 12) (25, 26, 32, 33, 35) y en dos estudios se compara paclitaxel vs everolimus (7.69%) (Tabla 13) (28, 39).

Tabla 8. Resultado de las variables de los estudios de sirolimus vs everolimus

Autor / Año	Comparadores		Variable Principal	Variable Secundaria
	SES (n)	EES(n)		
Kaiser 2010 (30)	775	774	Muerte	TVR, IM
Jensen 2012 (29)	1188	1196	MACE, muerte, IM, stent trombosis, TVR	

Autor / Año	Resultados								Duración del estudio (años)
	Muerte	MI	TVR	TLR	Muerte	MI	TVR	TLR	
Kaiser 2010 (30)	28	7	33		25	13	29		3
Jensen 2012 (29)	13	18	56	30	49	21	54	30	1,5

Tabla 9. Resultado de las variables de los estudios de zotarolimus vs paclitaxel

Autor / Año	Comparadores		Variable Principal	Variable Secundaria
	ZES (n)	PES(n)		
Briguori 2011 (26)	75	75	MACE, IM, TLR, TVR	
Kang 2011 (32)	203	194	MACE, muerte, IM, TLR	
Kirtane 2013 (34)	722	718	TVF, muerte, IM, TVR	MACE, TLR, stent trombosis
Leon 2010 (36)	772	774	TVF, muerte, IM, TVR	MACE, TLR, stent trombosis

Autor / Año	Resultados								Duración del estudio (años)
	Muerte	IM	TVR	TLR	Muerte	IM	TVR	TLR	
Briguori 2011 (26)	4	4	10	14	3	11	9	7	3
Kang 2011 (32)	5	2		7	2	7		3	1,5
Kirtane 2013 (34)	72	19	92	56	65	43	108	60	5
Leon 2010 (36)	29	36	73	48	33	16	80	44	3

Tabla 10. Resultado de las variables de los estudios de zotanolimus vs everolimus

Autor / Año	Comparadores		Variable Principal	Variable Secundaria
	ZES (n)	EES(n)		
Silber 2011(36)	1121	1128	TRF, muerte, TVR, IM, TLR 1 año	TRF, muerte, TVR, IM, TLR 2 año

Autor / Año	Resultados								Duración del estudio (años)
	Muerte	IM	TVR	TLR	Muerte	IM	TVR	TLR	
Silber 2011(36)	1121	36	62	99	1128	45	56	90	2

Tabla 11. Resultado de las variables de los estudios de zotanolimus vs sirolimus

Autor / Año	Comparadores		Variable Principal	Variable Secundaria
	ZES (n)	SES(n)		
Briguori 2011(24)	75	76	MACE, IM, TLR, TVR	
Byrne 2010(25)	339	335	Muerte, IM, TLR	
Kandzari 2011(29)	307	108	LLL, MACE, muerte, IM, TVR, TLR	
Kang 2011(30)	203	203	MACE, muerte, IM, TLR	
Maeng 2011(35)	993	1002	MACE; muerte, IM, TVR	TLR
Maeng 2011(35)	169	168	MACE; muerte, IM, TVR	TLR

Autor / Año	Resultados								Duración del estudio (años)
	Muerte	IM	TVR	TLR	Muerte	IM	TVR	TLR	
Briguori 2011(24)	4	17	10	14	5	9	9	2	3
Byrne 2010(25)	21	13		48	18	18		36	2
Kandzari 2011(29)	16	3	52	25	14	5	14	7	5
Kang 2011(30)	5	2		7	3	3		1	1,5
Maeng 2011(35)	37	16	68	50	23	10	34	18	1,5
Maeng 2011(35)	14	8	24	21	9	1	5	2	1,5

Tabla 12. Resultado de las variables de los estudios de paclitaxel vs sirolimus

Autor / Año	Comparadores		Variable Principal	Variable Secundaria
	PES (n)	SES(n)		
Billinger 2008(23)	395	416	MACE, muerte, IM	TLR, TVR, TVF
Billinger 2008(23)	108	93	MACE, muerte, IM	TLR, TVR, TVF
Briguori 2011(24)	75	76	MACE, IM, TLR, TVR	
Kang 2011(30)	203	194	MACE, muerte, IM, TLR	
Kim 2011(31)	157	154	MACE, muerte, IM, TVR	Stent trombosis a largo plazo
Kim 2011(31)	157	154	MACE, muerte, IM, TVR	Stent trombosis a largo plazo
Kim 2011(31)	157	154	MACE, muerte, IM, TVR	Stent trombosis a largo plazo
Lee 2011(33)	200	200	Stent trombosis, TVR, MACE, muerte, IM, TLR	
Lee 2011(33)	200	200	Stent trombosis, TVR, MACE, muerte, IM, TLR	

Autor / Año	Resultados								Duración del estudio (años)
	Muerte	IM	TVR	TLR	Muerte	IM	TVR	TLR	
Billinger 2008(23)	16	16	37	31	17	18	57	50	2
Billinger 2008(23)	9	2	10	8	10	6	17	16	2
Briguori 2011(24)	3	11	9	7	5	9	9	2	3
Kang 2011(30)	2	7		3	3	4		1	1,5
Kim 2011(31)	5	0	4		9	3	10		1
Kim 2011(31)	7	1	5		12	5	12		2
Kim 2011(31)	10	4	6		16	6	13		3
Lee 2011(33)	0	1	11	7	3	2	24	22	2
Lee 2011(33)	3	3	19	15	10	2	28	24	4

Tabla 13. Resultado de las variables de los estudios de paclitaxel vs everolimus

Autor / Año	Comparadores		Variable Principal	Variable Secundaria
	PES (n)	EES(n)		
De la Torre Hernandez 2013(26)	415	355	Supervivencia libre de eventos (muerte, IM, TLR)	Supervivencia libre de muerte e IM, supervivencia libre de TLR, incidencia definitiva o probable de trombosis
Stone 2011 (39)	2458	1229	TLF	MACE
Stone 2011 (39)	2458	1229	TLF	MACE

Autor / Año	Resultados								Duración del estudio (años)
	Muerte	IM	TVR	TLR	Muerte	IM	TVR	TLR	
De la Torre Hernandez 2013(26)				17				21	3
Stone 2011 (39)	15	37	71	55	24	46	89	57	1
Stone 2011 (39)	32	47	106	82	49	60	163	107	2

Se han obtenido cinco estudios realizados en población diabética, los estudios SIRTAX (25), Naples-Diabetes (26), SORT OUT IV (29), DES-DIABETES (35) y SORT OUT III (37) (Tabla 14). Se ha visto que en esta población, tras una intervención coronaria percutánea (ICP), los pacientes diabéticos en comparación con los no diabéticos presentan un mayor riesgo de muerte, infarto de miocardio (IM) y trombosis del stent y que la presencia de diabetes es uno de los factores de riesgo más potentes y consistentes para la reestenosis y la revascularización de la lesión diana (TLR) por excesiva hiperplasia de la íntima (40).

Valorando las características basales de los pacientes, si presentan STEMI vs otra patología coronaria, no se ven afectadas las variables de eficacia seleccionadas. De igual modo sucede si a los pacientes se les implanta el stent de novo o no.

En la población con diabetes se ha comprobado que las células del músculo liso vascular son hipersensibles a la acción estimuladora del factor de crecimiento plaquetario, que se libera tras la lesión que se ocasiona por la introducción del balón, también por las altas concentraciones de insulina y de factores de crecimiento de tipo insulínico. Además, la hiperglucemia

puede aumentar directamente la reestenosis al incrementar la expresión del factor de crecimiento fibroblástico básico, un potente mitógeno para la proliferación de las células de músculo liso tras la lesión del balón y al inducir la síntesis de matriz extracelular en el lugar de tratamiento (40).

En un metaanálisis de ensayos aleatorizados con doble ciego, se ha descrito una mortalidad superior en los diabéticos tratados con stent recubierto con sirolimus (SES) en comparación con los tratados con stents metálicos (BMS) tras 4 años de seguimiento (el 12,2 frente al 4,4%; $p = 0,004$) y una tendencia al aumento de las trombosis del stent muy tardías (11 frente a 3 episodios) con los SES (41). Por otra parte, son pocos los estudios que han examinado la seguridad y la eficacia de los DES en pacientes diabéticos con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) en los que las tasas de mortalidad, reinfarcto y trombosis del stent son superiores, tanto con los BMS como con los DES, que la de los pacientes a los que se practica una ICP por cardiopatía isquémica estable.

El metaanálisis de Iijima et al(42) es un paso importante en la evaluación del papel de los DES en los pacientes diabéticos con STEMI. Mediante la realización de un análisis combinado de los datos concretos de los pacientes de 7 ensayos aleatorizados, los investigadores compararon las tasas de TLR y la evolución clínica de 206 pacientes diabéticos tratados con DES (utilizando SES o stents liberadores de paclitaxel (PES)) con las de 183 pacientes diabéticos tratados con BMS. Los pacientes tratados con DES presentaron un riesgo significativamente inferior de TLR (hazard ratio [HR] = 0,44; $p = 0,02$) sin que hubiera un aumento de las trombosis del stent ni de la variable de valoración combinada formada por muerte o infarto de miocardio, durante un periodo de seguimiento de 12-24 meses. Estos datos son tranquilizadores respecto a que los pacientes diabéticos pueden ser tratados de forma segura y pueden obtener un efecto beneficioso con el tratamiento de DES en el contexto de un STEMI (40).

Otro factor a considerar, para valorar la eficacia de los stents, es su longitud. Se ha visto que la longitud del stent modifica la evolución clínica de los pacientes sometidos a ICP. A mayor longitud de stent utilizado (>30 mm), mayor número de eventos de angina y deterioro de la clase funcional (CF), y mayor número de ICPs de control durante el seguimiento (43). Estos resultados se asemejan a los obtenidos por Kastrati et al. (44, 45) que realizó un estudio en ICP a 2,736 pacientes dividiéndolos en dos grupos (menor y mayor de 15 mm), encontrando una mayor reestenosis a 6 meses en el grupo mayor de 15 mm (36.9 vs 27.9%, $p < 0.001$), enfatizando como factores predictores de reestenosis la longitud de la lesión y del stent.

En el artículo de Foley DP et al. (46) se hace una clasificación de los stents en función de su longitud:

- Mini: ≤ 8 mm
- Extra-short: > 8 a ≤ 16.5 mm
- Short: > 16.5 a ≤ 23.5 mm
- Medium: > 23.5 a ≤ 32 mm
- Long: > 32 mm

Siguiendo esta clasificación, en los estudios los pacientes están incluidos en varios grupos. En el Anexo 3 se recogen los rangos de longitud de los stents empleados en los estudios.

De los 14 estudios, sólo hay uno donde no se indica la longitud de los stent empleados (33). Los stents mini se emplean en 8 estudios (Tabla 15) (25, 27, 29, 33, 34, 36, 37, 39), los extra-short se emplean en 9 estudios (Tabla 16) (25-28, 30, 31, 34, 36, 39), los short en 11 estudios (Tabla 17) (25-28, 30-32, 34-36, 39), los medium en 6 estudios (Tabla 18) (25, 26, 30-32, 35), y finalmente los stents long se emplean en 5 (Tabla 19) (25, 26, 30, 35, 38). Teniendo en cuenta los grupos por longitud del stent, se observa que una amplia mayoría de los estudios emplean stents del grupo short, es decir emplean stents con un rango de longitud que va de más de 16.5 mm a 32 mm. Resumiendo en el 53,33 % de los estudios se emplean stents mini, en un 60,00% los stents extra-short, en un 73,33% los stents shorts, en un 40,00% los stents médium, y en un 33,33% los stents long.

De los estudios incluidos, en 9 estudios se han recogido las cuatro variables seleccionadas (muerte, IM, TVR y TLR)(25, 26, 29, 31, 34-37, 39). En un estudio no se ha recogido datos de muerte, siendo también el único donde no se recogen datos de IM (28). En 3 estudios no se recogieron datos de TVR (27, 28, 32), y en 4 estudios no se recogieron los casos de TVR (27, 30, 33, 38).

Otros criterios de clasificación que se han realizado, han sido las características basales de los pacientes incluidos en los estudios, los pacientes con infarto de miocardio y elevación del segmento ST (STEMI) y si a los pacientes se les ha implantado un stent de novo. Estudios con población con STEMI se han obtenido 2 (Tabla 20) (32, 33) y con stent de novo, 8 (Tabla 21) (26, 31-34, 36, 39) y un estudio donde no se indica si la implantación del stent es de novo o no (28).

Tabla 14. Estudios con población diabética

ZES vs SES Diabetes				
Autor / Año	Comparadores		Variable Principal	Variable Secundaria
	ZES (n)	SES(n)		
Briguori 2011	75	76	MACE, IM, TLR, TVR	
Maeng 2011	169	168	MACE; muerte, IM, TVR	TLR

ZES vs SES Diabetes										
Autor / Año	Resultados								Duración estudio (años)	Ref
	Muerte	IM	TVR	TLR	Muerte	IM	TVR	TLR		
Briguori 2011	4	17	10	14	5	9	9	2	3	(24)
Maeng 2011	14	8	24	21	9	1	5	2	1,5	(35)

PES vs SES Diabetes				
Autor / Año	Comparadores		Variable Principal	Variable Secundaria
	PES (n)	SES(n)		
Bilinguer 2008	108	93	MACE, muerte, IM	TLR, TVR, TVF
Briguori 2011	75	76	MACE, IM, TLR, TVR	
Lee 2011	200	200	Stent trombosis, TVR, MACE, muerte, IM, TLR	
Lee 2011	200	200	Stent trombosis, TVR, MACE, muerte, IM, TLR	

PES vs SES Diabetes										
Autor / Año	Resultados								Duración estudio (años)	Ref
	Muerte	IM	TVR	TLR	Muerte	IM	TVR	TLR		
Bilinguer 2008	9	2	10	8	10	6	17	16	2	(25)
Briguori 2011	3	11	9	7	5	9	9	2	3	(26)
Lee 2011	0	1	11	7	3	2	24	22	2	(35)
Lee 2011	3	3	19	15	10	2	28	24	4	(35)

Tabla 14. Estudios con población diabética

SES vs EES Diabetes				
Autor / Año	Comparadores		Variable Principal	Variable Secundaria
	SES (n)	EES(n)		
Jensen 2012	196	194	MACE, muerte, IM, stent tromosis, TVR	

SES vs EES Diabetes										
Autor / Año	Resultados								Duración estudio (años)	Ref
	Muerte	IM	TVR	TLR	Muerte	IM	TVR	TLR		
Jensen 2012	16	7	21	12	7	1	13	6	1,5	(29)

ZES vs PES Diabetes				
Autor / Año	Comparadores		Variable Principal	Variable Secundaria
	ZES (n)	BMS(n)		
Briguori 2011	75	75	MACE, IM, TLR, TVR	

ZES vs PES Diabetes										
Autor / Año	Resultados								Duración estudio (años)	Ref
	Muerte	IM	TVR	TLR	Muerte	IM	TVR	TLR		
Briguori 2011	4	17	10	14	75	3	11	9	3	(26)

Tabla 15. Listado de estudios con stents mini

Autor / Año	Nombre estudio	Comparador A	Comparador B	N comp A	Muerte
Billinger 2008	SIRTAX	SES	PES	395	16
Billinger 2008	SIRTAX	SES	PES	108	9
Byrne 2010	ISAR-TEST-2	ZES	SES	339	21
Jensen 2012	SORT OUT IV	SES	EES	1188	13
Jensen 2012	SORT OUT IV	SES	EES	196	16
Kirtane 2013	Endeavor IV	PES	ZES	718	65
Leon 2010	Endeavor IV	PES	ZES	774	33
Maeng 2011	SORT OUT III	ZES	SES	993	37
Maeng 2011	SORT OUT III	ZES	SES	169	14
Stone 2011	SPIRIT IV	EES	PES	1229	24
Stone 2011	SPIRIT IV	EES	PES	1229	49

Autor / Año	Infarto Miocardio	TVR	TLR	N Comp B	Muerte	Infarto Miocardio	TVR	TLR	Tiempo (años)
Billinger 2008	16	37	31	416	17	18	57	50	2
Billinger 2008	2	10	8	93	10	6	17	16	2
Byrne 2010	13		48	335	18	18		36	2
Jensen 2012	18	56	30	1196	49	21	54	30	1,5
Jensen 2012	7	21	12	194	7	1	13	6	1,5
Kirtane 2013	43	108	60	722	72	19	92	56	5
Leon 2010	16	80	44	772	29	36	73	48	3
Maeng 2011	16	68	50	1002	23	10	34	18	1,5
Maeng 2011	8	24	21	168	9	1	5	2	1,5
Stone 2011	46	89	57	2458	15	37	71	55	1
Stone 2011	60	163	107	2458	32	47	106	82	2

Tabla 16. Listado de estudios con stents extra short

Autor / Año	Nombre estudio	Comparador A	Comparador B	N comp A	Muerte
Billinger 2008	SIRTAX	SES	PES	395	16
Billinger 2008	SIRTAX	SES	PES	108	9
Briguori 2011	Naples-Diabetes	ZES	SES	75	4
Briguori 2011	Naples-Diabetes	SES	PES	76	5
Briguori 2011	Naples-Diabetes	ZES	PES	75	4
Byrne 2010	ISAR-TEST-2	ZES	SES	339	21
De la Torre Hernandez 2013	ESTROFA-LM	PES	EES	415	
Kaiser 2010	BASKET-PROVE	SES	EES	775	28
Kandzari 2011	ENDEAVOR III	ZES	SES	307	16
Kirtane 2013	Endeavor IV	PES	ZES	718	65
Leon 2010	Endeavor IV	PES	ZES	774	33
Stone 2011	SPIRIT IV	EES	PES	1229	24
Stone 2011	SPIRIT IV	EES	PES	1229	49

Autor / Año	Infarto Miocardio	TVR	TLR	N Comp B	Muerte	Infarto Miocardio	TVR	TLR	Tiempo (años)
Billinger 2008	16	37	31	416	17	18	57	50	2
Billinger 2008	2	10	8	93	10	6	17	16	2
Briguori 2011	17	10	14	76	5	9	9	2	3
Briguori 2011	9	9	2	75	3	11	9	7	3
Briguori 2011	17	10	14	75	3	11	9	7	3
Byrne 2010	13		48	335	18	18		36	2
De la Torre Hernandez 2013			17	355				21	3
Kaiser 2010	7	33		774	25	13	29		3
Kandzari 2011	3	52	25	108	14	5	14	7	5
Kirtane 2013	43	108	60	722	72	19	92	56	5
Leon 2010	16	80	44	772	29	36	73	48	3
Stone 2011	46	89	57	2458	15	37	71	55	1
Stone 2011	60	163	107	2458	32	47	106	82	2

Tabla 17. Listado de estudios con stents short

Autor / Año	Nombre estudio	Comparador A	Comparador B	N comp A	Muerte
Billinger 2008	SIRTAX	SES	PES	395	16
Billinger 2008	SIRTAX	SES	PES	108	9
Briguori 2011	Naples-Diabetes	ZES	SES	75	4
Briguori 2011	Naples-Diabetes	SES	PES	76	5
Briguori 2011	Naples-Diabetes	ZES	PES	75	4
Byrne 2010	ISAR-TEST-2	ZES	SES	339	21
De la Torre Hernandez 2013	ESTROFA-LM	PES	EES	415	
Kaiser 2010	BASKET-PROVE	SES	EES	775	28
Kandzari 2011	ENDEAVOR III	ZES	SES	307	16
Kang 2011	KOMER	ZES	SES	203	5
Kang 2011	KOMER	SES	PES	203	3
Kang 2011	KOMER	ZES	PES	203	5
Kirtane 2013	Endeavor IV	PES	ZES	718	65
Lee 2011	DES-DIABETES	SES	PES	200	0
Lee 2011	DES-DIABETES	SES	PES	200	3
Leon 2010	Endeavor IV	PES	ZES	774	33
Stone 2011	SPIRIT IV	EES	PES	1229	24
Stone 2011	SPIRIT IV	EES	PES	1229	49

Tabla 17. Listado de estudios con stents short

Autor / Año	Infarto Miocardio	TVR	TLR	N Comp B	Muerte	Infarto Miocardio	TVR	TLR	Tiempo (años)
Billinger 2008	16	37	31	416	17	18	57	50	2
Billinger 2008	2	10	8	93	10	6	17	16	2
Briguori 2011	17	10	14	76	5	9	9	2	3
Briguori 2011	9	9	2	75	3	11	9	7	3
Briguori 2011	17	10	14	75	3	11	9	7	3
Byrne 2010	13		48	335	18	18		36	2
De la Torre Hernandez 2013			17	355				21	3
Kaiser 2010	7	33		774	25	13	29		3
Kandzari 2011	3	52	25	108	14	5	14	7	5
Kang 2011	2		7	203	3	3		1	1,5
Kang 2011	4		1	194	2	7		3	1,5
Kang 2011	2		7	194	2	7		3	1,5
Kirtane 2013	43	108	60	722	72	19	92	56	5
Lee 2011	1	11	7	200	3	2	24	22	2
Lee 2011	3	19	15	200	10	2	28	24	4
Leon 2010	16	80	44	772	29	36	73	48	3
Stone 2011	46	89	57	2458	15	37	71	55	1
Stone 2011	60	163	107	2458	32	47	106	82	2

Fuente: elaboración propia

Tabla 18. Listado de estudios con stents medium

Autor / Año	Nombre estudio	Comparador A	Comparador B	N comp A	Muerte
Billinger 2008	SIRTAX	SES	PES	16	16
Billinger 2008	SIRTAX	SES	PES	9	2
Briguori 2011	Naples-Diabetes	ZES	SES	4	17
Briguori 2011	Naples-Diabetes	SES	PES	5	9
Briguori 2011	Naples-Diabetes	ZES	PES	4	17
Kaiser 2010	BASKET-PROVE	SES	EES	28	7
Kandzari 2011	ENDEAVOR III	ZES	SES	16	3
Kang 2011	KOMER	ZES	SES	5	2
Kang 2011	KOMER	SES	PES	3	4
Kang 2011	KOMER	ZES	PES	5	2
Lee 2011	DES-DIABETES	SES	PES	0	1
Lee 2011	DES-DIABETES	SES	PES	3	3

Autor / Año	Infarto Miocardio	TVR	TLR	N Comp B	Muerte	Infarto Miocardio	TVR	TLR	Tiempo (años)
Billinger 2008	37	31	416	17	18	57	50	2	16
Billinger 2008	10	8	93	10	6	17	16	2	9
Briguori 2011	10	14	76	5	9	9	2	3	4
Briguori 2011	9	2	75	3	11	9	7	3	5
Briguori 2011	10	14	75	3	11	9	7	3	4
Kaiser 2010	33		774	25	13	29		3	28
Kandzari 2011	52	25	108	14	5	14	7	5	16
Kang 2011		7	203	3	3		1	1,5	5
Kang 2011		1	194	2	7		3	1,5	3
Kang 2011		7	194	2	7		3	1,5	5
Lee 2011	11	7	200	3	2	24	22	2	0
Lee 2011	19	15	200	10	2	28	24	4	3

Fuente: elaboración propia

Tabla 19. Listado de estudios con stents long

Autor / Año	Nombre estudio	Comparador A	Comparador B	N comp A	Muerte
Billinger 2008	SIRTAX	SES	PES	108	9
Briguori 2011	Naples-Diabetes	ZES	SES	75	4
Briguori 2011	Naples-Diabetes	SES	PES	76	5
Briguori 2011	Naples-Diabetes	ZES	PES	75	4
Kaiser 2010	BASKET-PROVE	SES	EES	775	28
Lee 2011	DES-DIABETES	SES	PES	200	0
Lee 2011	DES-DIABETES	SES	PES	200	3
Silber 2011	RESOLUTE	ZES	EES	1121	36

Autor / Año	Infarto Miocardio	TVR	TLR	N Comp B	Muerte	Infarto Miocardio	TVR	TLR	Tiempo (años)
Billinger 2008	2	10	8	93	10	6	17	16	2
Briguori 2011	17	10	14	76	5	9	9	2	3
Briguori 2011	9	9	2	75	3	11	9	7	3
Briguori 2011	17	10	14	75	3	11	9	7	3
Kaiser 2010	7	33		774	25	13	29		3
Lee 2011	1	11	7	200	3	2	24	22	2
Lee 2011	3	19	15	200	10	2	28	24	4
Silber 2011	62	99		1128	45	56	90		2

Fuente: elaboración propia

Tabla 20. Listado de estudios en pacientes con STEMI

Autor / Año	Nombre estudio	Comparador A	Comparador B	N comp A	Muerte
Kang 2011	KOMER	ZES	SES	203	5
Kang 2011	KOMER	SES	PES	203	3
Kang 2011	KOMER	ZES	PES	203	5
Kim 2011	PROSIT	SES	PES	157	5
Kim 2011	PROSIT	SES	PES	157	7
Kim 2011	PROSIT	SES	PES	157	10

Autor / Año	Infarto Miocardio	TVR	TLR	N Comp B	Muerte	Infarto Miocardio	TVR	TLR	Tiempo (años)
Kang 2011	2		7	203	3	3		1	1,5
Kang 2011	4		1	194	2	7		3	1,5
Kang 2011	2		7	194	2	7		3	1,5
Kim 2011	0	4		154		3	10		1
Kim 2011	1	5		154	12	5	12		2
Kim 2011	4	6		154	16	6	13		3

Fuente: elaboración propia

Tabla 21. Listado de estudios con pacientes de novo

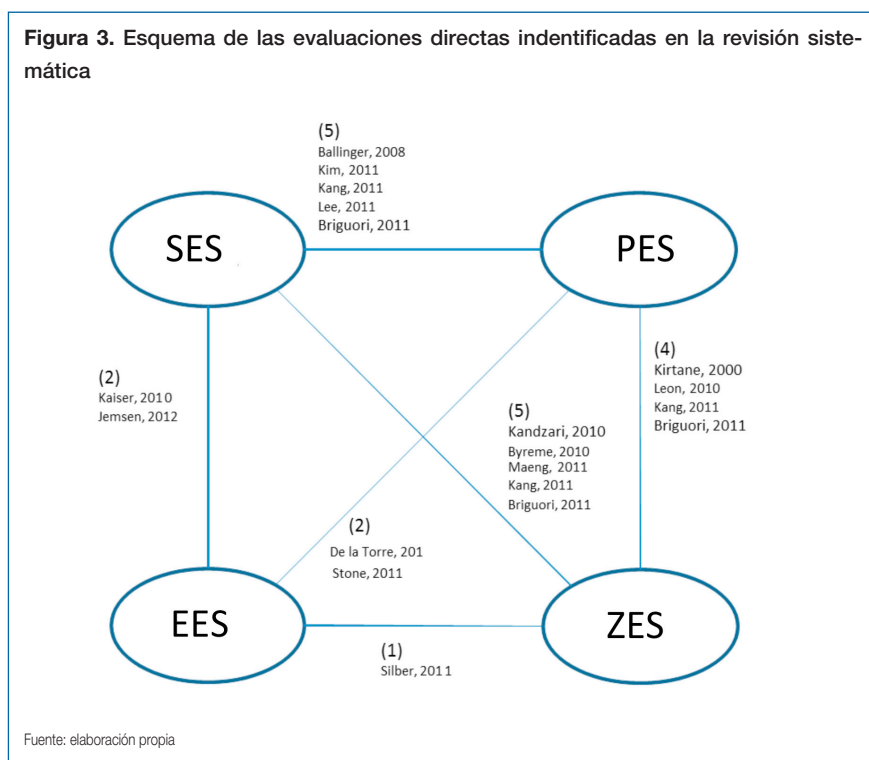
Autor / Año	Nombre estudio	Comparador A	Comparador B	N comp A	Muerte
Briguori 2011	Naples-Diabetes	ZES	SES	75	4
Briguori 2011	Naples-Diabetes	SES	PES	76	5
Briguori 2011	Naples-Diabetes	ZES	PES	75	4
Kandzari 2011	ENDEAVOR III	ZES	SES	307	16
Kang 2011	KOMER	ZES	SES	203	5
Kang 2011	KOMER	SES	PES	203	3
Kang 2011	KOMER	ZES	PES	203	5
Kim 2011	PROSIT	SES	PES	157	5
Kim 2011	PROSIT	SES	PES	157	7
Kim 2011	PROSIT	SES	PES	157	10
Kirtane 2013	Endeavor IV	PES	ZES	718	65
Leon 2010	Endeavor IV	PES	ZES	774	33
Silber 2011	RESOLUTE	ZES	EES	1121	36
Stone 2011	SPIRIT IV	EES	PES	1229	24
Stone 2011	SPIRIT IV	EES	PES	1229	49

Tabla 21. Listado de estudios con pacientes de novo

Autor / Año	Infarto Miocardio	TVR	TLR	N Comp B	Muerte	Infarto Miocardio	TVR	TLR	Tiempo (años)
Briguori 2011	17	10	14	76	5	9	9	2	3
Briguori 2011	9	9	2	75	3	11	9	7	3
Briguori 2011	17	10	14	75	3	11	9	7	3
Kandzari 2011	3	52	25	108	14	5	14	7	5
Kang 2011	2		7	203	3	3		1	1,5
Kang 2011	4		1	194	2	7		3	1,5
Kang 2011	2		7	194	2	7		3	1,5
Kim 2011	0	4		154		3	10		1
Kim 2011	1	5		154	12	5	12		2
Kim 2011	4	6		154	16	6	13		3
Kirtane 2013	43	108	60	722	72	19	92	56	5
Leon 2010	16	80	44	772	29	36	73	48	3
Silber 2011	62	99		1128	45	56	90		2
Stone 2011	46	89	57	2458	15	37	71	55	1
Stone 2011	60	163	107	2458	32	47	106	82	2

Fuente: elaboración propia

Se ha realizado un metaanálisis a partir de los resultados obtenidos en la revisión sistemática de la eficacia comparada de los diferentes stents liberadores de fármacos comercializados en nuestro país (Figura 3). Para efectuarlo se ha utilizado el método de Der Simonian-Laird, como recomiendan Guallar et al (47) del Instituto de Salud Carlos III.



Dado que un objetivo secundario de la revisión sistemática era la realización posterior de una evaluación económica que analizara, bajo la modalidad de coste utilidad, las diferentes alternativas, el metaanálisis combinó todos los ensayos clínicos controlados identificados, una vez agrupados estos en función del horizonte temporal en que se estimaron los resultados relevantes. Esta desagregación de resultados temporales se efectúa con el fin de captar la diferencia existente del riesgo de incidencia de los eventos en función del tiempo de observación.

Las variables relevantes analizadas coinciden con los estados de salud que dispondrá el correspondiente modelo de Markov, necesario para

el análisis coste utilidad. Por este motivo, se analizan en profundidad las incidencias acumuladas de muerte, de infarto agudo de miocardio y de revascularizaciones del vaso diana (TVR, target vessel revascularization). Los resultados obtenidos se muestran en las siguientes tablas (tabla 22, 23, 24, 25, 26, 27).

Tabla 22. Estimación del riesgo relativo (RR) de las variables analizadas a los tiempos indicados, de Paclitaxel (PES) respecto de Sirolimus (SES). Las dos primeras columnas numéricas expresan la frecuencia de los eventos/total de pacientes

Muerte	PES	SES	RR	IC-95%	IC+95%
A 1 año	9/154	5/157	1.84	0.63	5.35
A 1,5 años	0/194	4/203	0.63	0.15	2.59
A 2 años	42/863	32/860	1.21	0.77	1.91
A 3 años	19/229	15/233	1.19	0.49	2.94
A 4 años	10/200	6/200	1.67	0.62	4.50
IAM	PES	SES			
A 1 año	3/154	0/157		0	∞
A 1,5 años	7/194	4/203	1.83	0.54	6.16
A 2 años	31/866	20/860	1.48	0.84	2.59
A 3 años	17/229	13/233	1.32	0.67	2.62
A 4 años	2/200	3/200	0.67	0.11	3.95
TVR	PES	SES			
A 1 año	10/154	4/157	2.55	0.82	7.95
A 1,5 años	3/194	1/203	3.14	0.33	29.92
A 2 años	110/863	63/857	1.72	1.28	2.30
A 3 años	22/229	15/230	1.44	0.76	2.72
A 4 años	28/200	19/200	1.47	0.85	2.55

Fuente: elaboración propia

Tabla 23. Estimación del riesgo relativo (RR) de las variables analizadas a los tiempos indicados, de Paclitaxel (PES) respecto de Zotarolimus (ZES). Las dos primeras columnas numéricas expresan la frecuencia de los eventos/total de pacientes

Muerte	PES	zES	RR	IC-95%	IC+95%
A 1,5 años	3/194	7/203	0.45	0.12	1.76
A 3 años	36/850	33/848	1.09	0.68	1.73
A 5 años	65/718	72/722	0.91	0.66	1.25
IAM	PES	SES			
A 1,5 años	7/194	2/203	3.66	0.77	17.41
A 3 años	47/850	33/808	1.30	0.83	2.02
A 5 años	43/718	19/722	2.28	1.34	3.87
TVR	PES	SES			
A 1,5 años	3/194	7/203	0.45	0.12	1.71
A 3 años	89/850	83/848	1.07	0.81	1.42
A 5 años	108/718	92/722	1.18	0.91	1.53

Fuente: elaboración propia

Tabla 24. Estimación del riesgo relativo (RR) de las variables analizadas a los tiempos indicados, de Paclitaxel (PES) respecto de Everolimus (EES). Las dos primeras columnas numéricas expresan la frecuencia de los eventos/total de pacientes

Muerte	PES	EES	RR	IC-95%	IC+95%
A 1 año	15/1229	24/2458	1.25	0.66	2.37
A 2 años	32/1229	49/2458	1.31	0.84	2.03
IAM	PES	EES			
A 1 año	37/1229	46/2458	1.61	1.05	2.47
A 2 años	47/1229	60/2458	1.57	1.08	2.28
TVR	PES	SES			
A 1 año	71/1229	89/2458	1.60	1.18	2.16
A 2 años	106/1229	163/2458	1.30	1.03	1.64
A 3 años	17/415	21/355	0.69	0.37	1.29

Fuente: elaboración propia

Tabla 25. Estimación del riesgo relativo (RR) de las variables analizadas a los tiempos indicados, de Everolimus (EES) respecto de Sirolimus (SES). Las dos primeras columnas numéricas expresan la frecuencia de los eventos / total de pacientes

Muerte	EES	SES	RR	IC-95%	IC+95%
A 1,5 años	56/1390	51/1384	1.09	0.75	1.59
A 2 años	25/774	28/775	0.89	0.53	1.52
IAM	EES	SES			
A 1,5 años	22/1390	25/1384	0.88	0.50	1.55
A 2 años	13/774	7/775	1.86	0.75	4.64
TVR	EES	SES			
A 1,5 años	67/1390	77/1384	0.87	0.63	1.19
A 2 años	29/774	33/775	0.88	0.54	1.43

Fuente: elaboración propia

Tabla 26. Estimación del riesgo relativo (RR) de las variables analizadas a los tiempos indicados, de Everolimus (EES) respecto de Zotarolimus (ZES). Las dos primeras columnas numéricas expresan la frecuencia de los eventos/total de pacientes

Muerte	EES	ZES	RR	IC-95%	IC+95%
A 2 años	45/1128	36/1121	1.24	0.81	1.91
IAM	EES	ZES			
A 2 años	56/1128	62/1121	0.90	0.63	1.28
TVR	EES	ZES			
A 2 años	103/1128	112/1121	0.91	0.71	1.18

Fuente: elaboración propia

Tabla 27. Estimación del riesgo relativo (RR) de las variables analizadas a los tiempos indicados, de Sirolimus (SES) respecto de Zotarolimus (ZES). Las dos primeras columnas numéricas expresan la frecuencia de los eventos / total de pacientes

Muerte	SES	ZES	RR	IC-95%	IC+95%
1,5 años	36/1373	58/1365	0.62	0.40	0.94
2 años	18/335	21/339	0.87	0.47	1.60
3 años	5/76	4/75	1.23	0.34	4.42
5 años	14/108	16/307	2.49	1.26	4.92
IAM	SES	ZES			
1,5 años	15/1373	26/1365	0.78	0.19	3.13
2 años	18/335	13/339	1.40	0.70	2.81
3 años	9/76	17/75	0.52	0.25	1.10
5 años	5/108	3/107	4.74	1.15	19.49
TVR	SES	ZES			
1,5 años	40/1373	99/1365	0.41	0.28	0.59
2 años	36/335	48/339	0.76	0.51	1.14
3 años	9/76	10/75	0.89	0.38	2.06
5 años	14/108	52/307	0.77	0.44	1.32

Fuente: elaboración propia

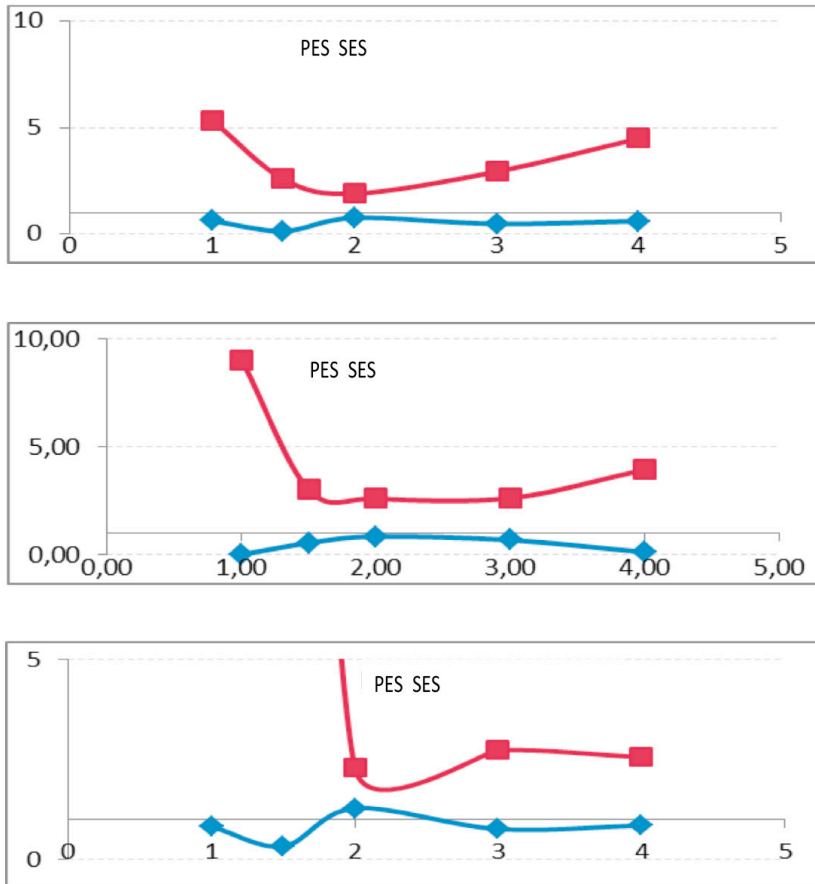
El análisis de las medidas de dispersión, estimadas como intervalo de confianza al 95% de los estimados de riesgo relativo (IC95%), no muestra diferencias estadísticamente significativas en los resultados de las comparaciones PES vs SES; únicamente la tasa de revascularizaciones a 2 años muestra una diferencia significativa (RR: 1,72; IC95%: 1,28-2,3) (Tabla 28; Figura 4).

Tabla 28. Medidas de dispersión (IC95%) del RR de muerte, infarto de miocardio y revascularización del vaso diana (TVR) en la comparación de los stents liberadores de Paclitaxel (PES) respecto de Sirolimus (SES).

Muerte	RR	IC-95%	IC+95%
1 año	1,84	0,63	5,35
1,5 años	0,63	0,15	2,59
2 años	1,21	0,77	1,91
3 años	1,19	0,49	2,94
4 años	1,67	0,62	4,5
IAM	RR	IC-95%	IC+95%
1 año		0,00	∞
1,5 años	1,83	0,54	3,00
2 años	1,48	0,84	2,59
3 años	1,32	0,67	2,62
4 años	0,67	0,11	3,95
TVR	RR	IC-95%	IC+95%
1 año	2,55	0,82	7,95
1,5 años	3,14	0,33	29,92
2 años	1,72	1,28	2,3
3 años	1,44	0,76	2,72
4 años	1,47	0,85	2,55

Fuente: elaboración propia

Figura 4. Representación de la evolución de los IC-95% e IC+95% del riesgo relativo de los resultados de comparación de los stents liberadores de Paclitaxel (PES) respecto de Sirolimus (SES). 1º: muerte; 2º: infarto agudo de miocardio; 3º: revascularización del vaso diana.



Fuente: elaboración propia

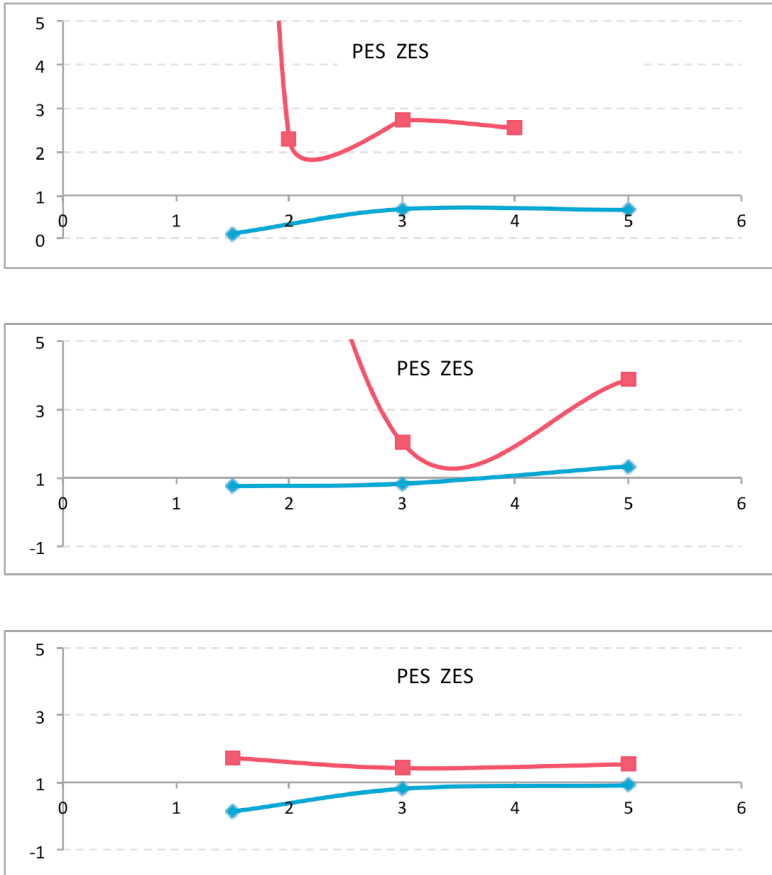
En las comparativas de PES versus ZES, no se observan diferencias estadísticamente significativas para ninguna variable analizada; únicamente la incidencia a los 5 años de infarto de miocardio (RR: 2,28; IC95%: 1,34; 3,87) presenta una diferencia significativa (Tabla 29; Figura 5).

Tabla 29. Medidas de dispersión (IC95%) del RR de muerte, infarto de miocardio y revascularización del vaso diana (TVR) en la comparación de los stents liberadores de Paclitaxel (PES) respecto de Zotarolimus (ZES).

Muerte	RR	IC-95%	IC+95%
1,5 años	0,45	0,12	1,76
3 años	1,09	0,68	1,73
5 años	0,91	0,66	1,25
IAM	RR	IC-95%	IC+95%
1,5 años	3,66	0,77	17,41
3 años	1,3	0,83	2,02
5 años	2,28	1,34	3,87
TVR	RR	IC-95%	IC+95%
1,5 años	0,45	0,12	1,71
3 años	1,07	0,81	1,42
5 años	1,18	0,91	1,53

Fuente: elaboración propia

Figura 5. Representación de la evolución de los IC-95% e IC+95% del riesgo relativo de los resultados de comparación de los stents liberadores de Paclitaxel (PES) respecto de Zotarolimus (ZES). 1º: muerte; 2º: infarto agudo de miocardio; 3º: revascularización del vaso diana.



Fuente: elaboración propia

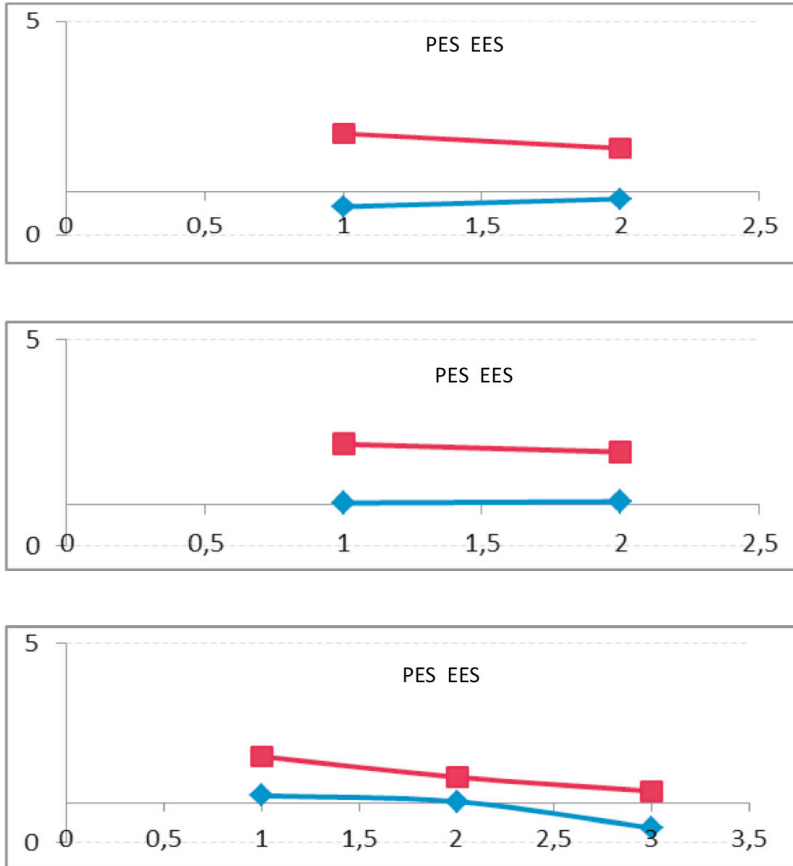
En las comparaciones de PES respecto de EES se muestran diferencias significativas a 1 y 2 años para la incidencia de infarto (RR: 1,57; IC95%: 1,08-2,28) y de revascularizaciones (RR: 1,3; IC95%: 1,03-1,64) (Tabla 30; Figura 6).

Tabla 30. Medidas de dispersión (IC95%) del RR de muerte, infarto de miocardio y revascularización del vaso diana (TVR) en la comparación de los stents liberadores de Paclitaxel (PES) respecto de Everolimus (EES).

Muerte	RR	IC-95%	IC+95%
1 año	1,25	0,66	2,37
2 años	1,31	0,84	2,03
IAM	RR	IC-95%	IC+95%
1 año	1,61	1,05	2,47
2 años	1,57	1,08	2,28
TVR	RR	IC-95%	IC+95%
1 año	1,6	1,18	2,16
2 años	1,3	1,03	1,64
3 años	0,69	0,37	1,29

Fuente: elaboración propia

Figura 6. Representación de la evolución de los IC-95% e IC+95% del riesgo relativo de los resultados de comparación de los stents liberadores de Paclitaxel (PES) respecto de Everolimus (EES). 1º: muerte; 2º: infarto agudo de miocardio; 3º: revascularización del vaso diana.



Fuente: elaboración propia

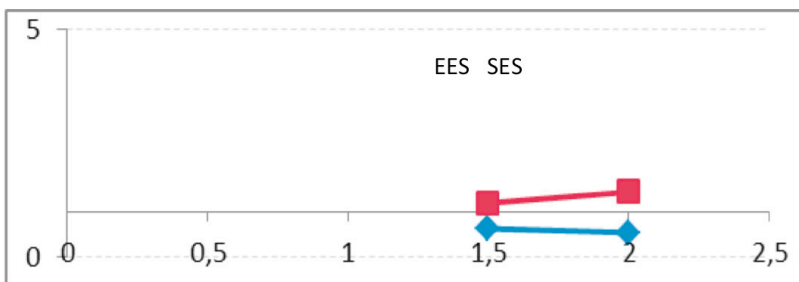
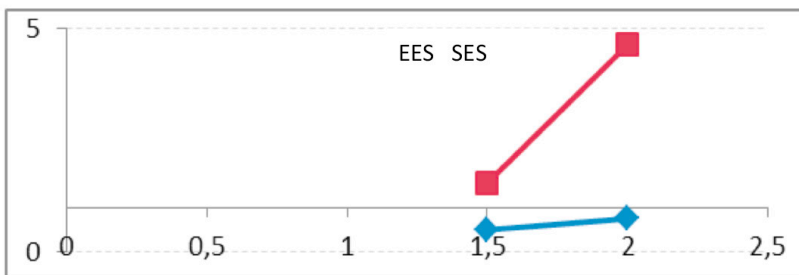
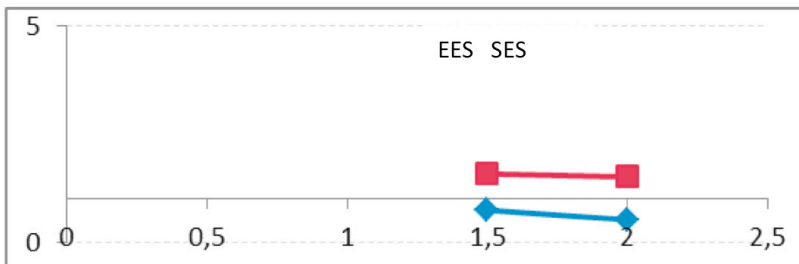
Al evaluar EES respecto de SES no se observa ninguna diferencia que muestre significación estadística (Tabla 31; Figura 7)

Tabla 31. Medidas de dispersión (IC95%) del RR de muerte, infarto de miocardio y revascularización del vaso diana (TVR) en la comparación de los stents liberadores de Everolimus (EES) respecto de Sirolimus (SES).

Muerte	RR	IC-95%	IC+95%
1,5 años	1,09	0,75	1,59
2 años	0,89	0,53	1,52
IAM			
1,5 años	0,88	0,5	1,55
2 años	1,86	0,75	4,64
TVR			
1,5 años	0,87	0,63	1,19
2 años	0,88	0,54	1,43

Fuente: elaboración propia

Figura 7. Representación de la evolución de los IC-95% e IC+95% del riesgo relativo de los resultados de comparación de los stents liberadores de Everolimus (EES) respecto de Sirolimus (SES). 1º: muerte; 2º: infarto agudo de miocardio; 3º: revascularización del vaso diana.



Fuente: elaboración propia

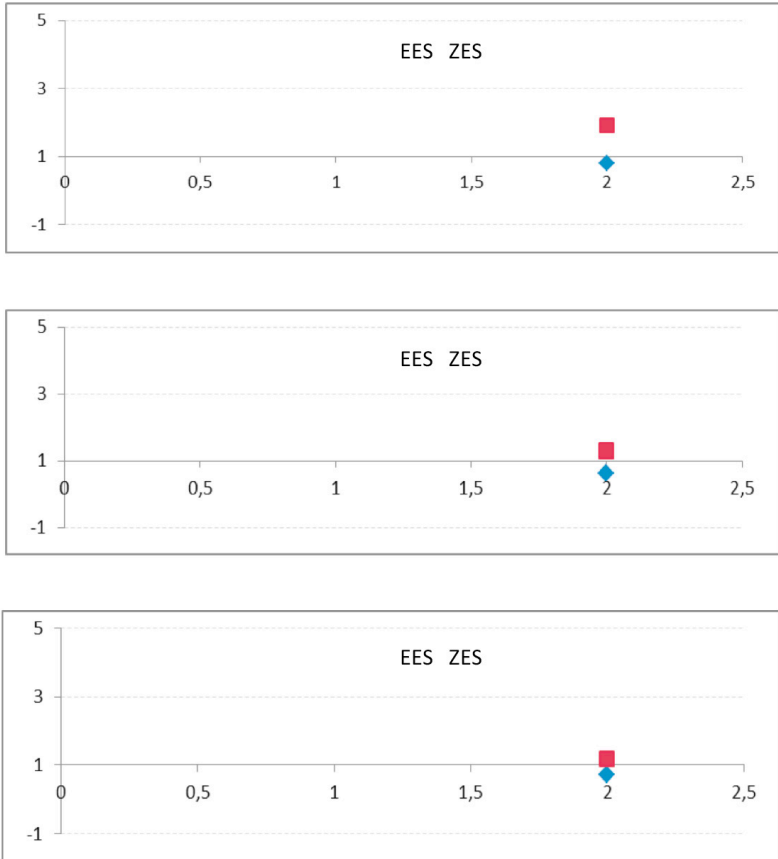
Tampoco se observan en la comparativa de EES versus ZES (Tabla 32; Figura 8).

Tabla 32. Medidas de dispersión (IC95%) del RR de muerte, infarto de miocardio y revascularización del vaso diana (TVR) en la comparación de los stents liberadores de Everolimus (EES) respecto de Zotarolimus (ZES).

Muerte	RR	IC-95%	IC+95%
2 años	1,24	0,81	1,91
IAM			
2 años	0,9	0,63	1,28
TVR			
2 años	0,91	0,71	1,18

Fuente: elaboración propia

Figura 8. Representación de la evolución de los IC-95% e IC+95% del riesgo relativo de los resultados de comparación de los stents liberadores de Everolimus (EES) respecto de Zotarolimus (ZES). 1º: muerte; 2º: infarto agudo de miocardio; 3º: revascularización del vaso diana.



Fuente: elaboración propia

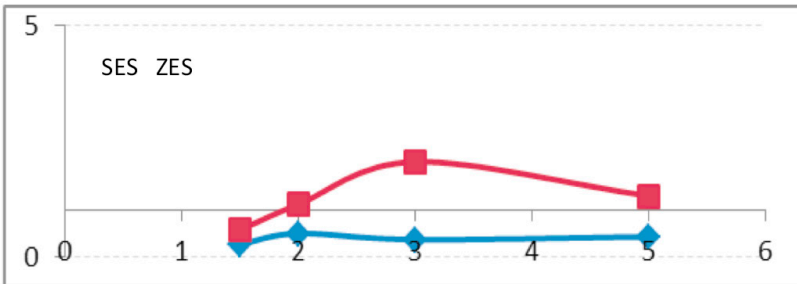
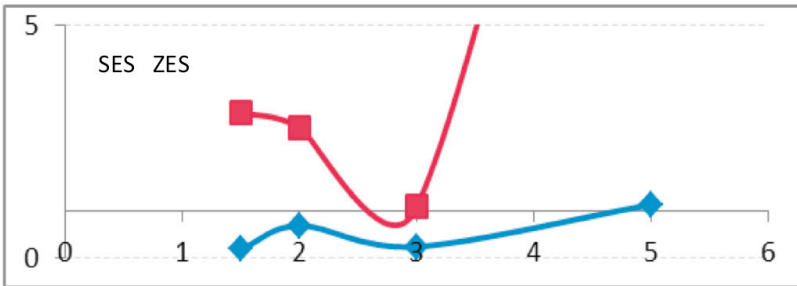
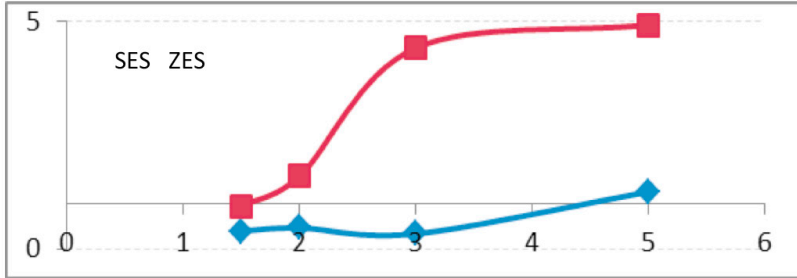
En el último caso, de SES versus ZES se observan ciertas diferencias respecto de la incidencia de muerte a 5 años (RR: 2,49 IC95%: 1,26-4,92) y de infarto (RR: 4,74; IC95%: 1,15-19,49) y una diferencia inicial, a 1,5 años, de la de revascularizaciones (RR: 0,41; IC95%: 0,28-0,59) (Tabla 33; Figura 9).

Tabla 33. Medidas de dispersión (IC95%) del RR de muerte, infarto de miocardio y revascularización del vaso diana (TVR) en la comparación de los stents liberadores de Sirolimus (SES) respecto de Zotarolimus (ZES)

Muerte	RR	IC-95%	IC+95%
1,5años	0,62	0,4	0,94
2 años	0,87	0,47	1,6
3 años	1,23	0,34	4,42
5 años	2,49	1,26	4,92
IAM			
1,5 años	0,78	0,19	3,13
2 años	1,4	0,7	2,81
3 años	0,52	0,25	1,1
5 años	4,74	1,15	19,49
TVR			
1,5 años	0,41	0,28	0,59
2 años	0,76	0,51	1,14
3 años	0,89	0,38	2,06
5 años	0,77	0,44	1,32

Fuente: elaboración propia

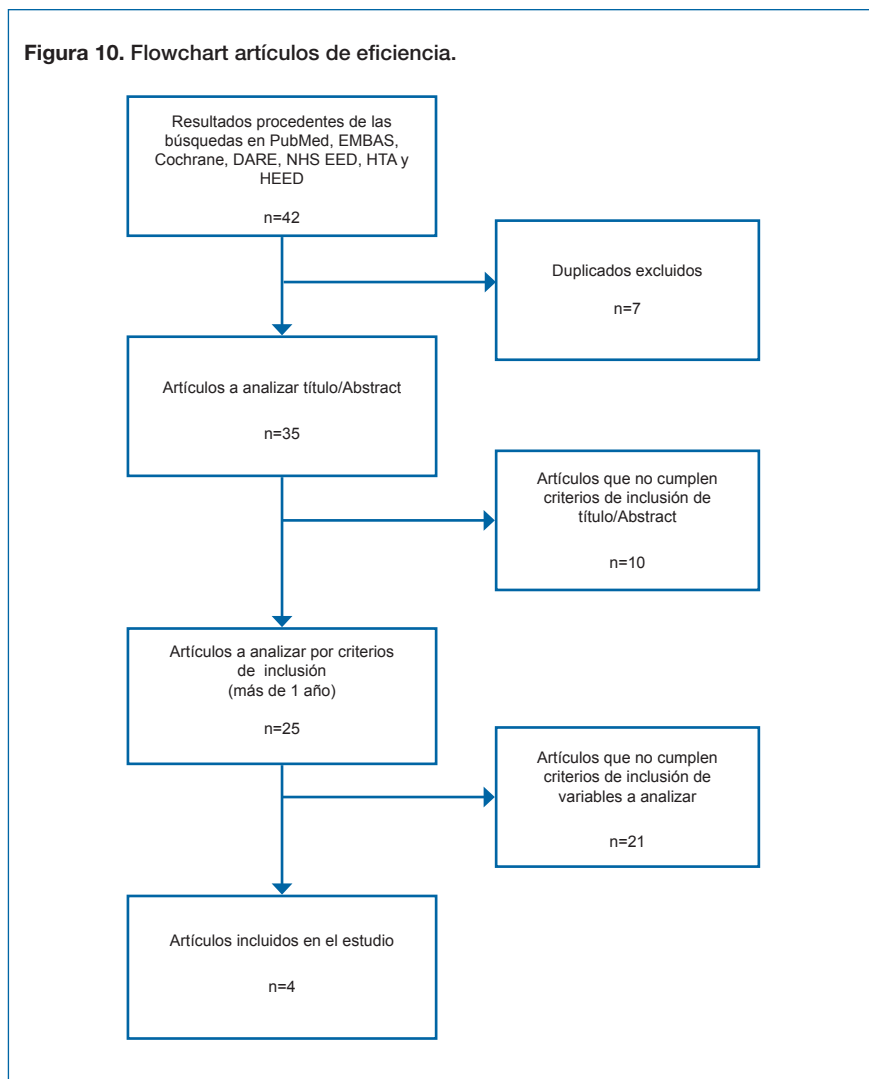
Figura 9. Representación de la evolución de los IC-95% e IC+95% del riesgo relativo de los resultados de comparación de los stents liberadores de Sirolimus (SES) respecto de Zotarolimus (ZES). 1º: muerte; 2º: infarto agudo de miocardio; 3º: revascularización del vaso diana.



Fuente: elaboración propia

Eficiencia

La revisión sistemática de las evaluaciones económicas de los stents recubiertos de fármacos respecto de los stents metálicos identificó 42 artículos. Se excluyeron 7 por duplicidad, 10 por no cumplir criterios de título/abstract y 21 por no cumplir criterios de inclusión de las variables a analizar. Finalmente se incluyeron 4 estudios (Figura 10).



Características de los estudios

Tal como se muestra en la Tabla 34 todos los estudios obtuvieron los datos de efectividad y utilidad de ensayos clínicos aleatorizados, tres de ellos fueron prospectivos (48-50) y uno fue retrospectivo (51). Uno de los estudios se basó en los datos clínicos de los pacientes del ENDEAVOR III (51), dos de los artículos se basaron en datos del ENDEAVOR IV (49, 50), uno a dos años y el otro a cinco años, y uno en el SPIRIT IV (48).

En la misma Tabla 34 se pueden observar los stents evaluados entre sí. Se evaluó ZES comparado con SES en un artículo (51), ZES comparado con PES en dos (49, 50) y EES comparado con PES en uno (48).

Por otra parte, en la Tabla 35 se recogen las características de los distintos análisis de evaluación económica llevada a cabo en los diferentes casos. De esta forma, apreciamos que en uno de los estudios se utilizó únicamente el análisis de coste efectividad (50) y en los tres restantes tanto el coste utilidad como el coste efectividad (48, 49, 51).

En la totalidad de los artículos la perspectiva económica adoptada fue la del sistema nacional de salud aplicando una tasa de descuento del 3%. El período de seguimiento fue de 2 años en dos artículos (48, 49), de 3 años en uno (51) y de 5 años en otro (50).

Únicamente en un estudio se utiliza un modelo de Markov (50), en los restantes no se aplica ningún tipo de modelo. El análisis de sensibilidad se realiza en tres artículos (48, 49, 51), siendo este probabilístico mediante modelos de simulación Bootstrap.

Características de la población

En todos los artículos se describieron las características basales de la población (porcentaje de diabetes mellitus, de infarto de miocardio previo y de implantación de stent de novo) habiendo sido balanceadas entre las poblaciones de pacientes de las alternativas en estudio. En torno al 30% en diabetes mellitus y al 20% en infarto de miocardio. El porcentaje de pacientes de novo únicamente se indicaba en tres artículos (49-51), en estos la totalidad de los pacientes presentaban dicha característica.

Medidas de efectividad durante el tiempo de seguimiento

Tal y como se observa en la Tabla 36, no se observan diferencias estadísticamente significativas al 95% de confianza en mortalidad, TVR, AVG y AVAC tras el tiempo de seguimiento. Respecto al porcentaje de pacientes que presentaban TLR únicamente se observan diferencias en EES respecto a PES (48). En lo que respecta al porcentaje de pacientes que padecen un infarto de miocardio, existen diferencias estadísticamente significativas al 95% tanto en ZES frente a PES como en EES frente a PES.

Análisis de costes

La valoración de los costes fue en dólares (US\$) en tres estudios, mientras que uno se realizó en euros.

Amin y colaboradores (48) refieren que los costes relacionados con el TVR se redujeron en 661\$ por paciente con EES frente PES, siendo estadísticamente significativa dicha diferencia el 95% de confianza. El coste total fue similar en los 2 grupos, con una diferencia media de 273\$ a favor de EES no siendo estadísticamente significativa dicha diferencia el 95% de confianza.

Eisenstein y colaboradores (51) señalaron que los costes de SES y ZES se pueden considerar similares al no resultar estadísticamente significativas al 95% las diferencias (-1.696\$ de media).

Leon y colaboradores (49) determinaron que los costes de PES respecto de ZES son similares al no ser estadísticamente significativa al 95% la diferencia (411\$ de media).

Moreu y colaboradores (50) indican que en España existe un coste similar para ambos dispositivos (ZES y PES).

Medidas de coste-efectividad y de coste-utilidad

Los resultados de los diferentes tipos de estudios seleccionados se muestran en la Tabla 37. En el trabajo de Amin y colaboradores (48) los autores afirman que la simulación Bootstrap demostró que EES era económicamente dominante en el 64,8% de las simulaciones y en el 85,7% el RCUI se mantuvo por debajo de 50.000\$ dólares por AVAC ganado. También refieren que la simulación Bootstrap demostró que EES era económicamente dominante en el 73,0% de las simulaciones y en el 79,3% el RCEI se mantuvo por debajo de 10.000\$ por revascularización evitada.

Eisenstein y colaboradores (51) determinaron que en el 41% de las simulaciones Bootstrap el RCUI de ZES frente a SES se mantuvo por debajo de 50.000\$ dólares por AVAC ganado.

León y colaboradores (49) determinaron que la simulación Bootstrap no mostró ningún beneficio de ZES en comparación con PES.

Moreu y colaboradores (50) indican que debido a la equivalencia demostrada en el ensayo clínico aleatorizado entre ZES y PES y al similar coste en España se consideran que ambos dispositivos son similares en eficiencia.

Tabla 34. Listado de estudios por comparador, fuente de datos de efectividad y utilidad

Autor Año	Comparación	Pacientes (n) alternativa 1	Pacientes (n) alternativa 2	Tipo de ensayo clínico	Fuente de datos de efectividad	Fuente de datos de utilidad
Amin 2012(48)	EES vs PES	2458	1229	ECA	SPIRIT - IV Trial	Stent-PAMI
Eisenstein 2009(51)	ZES vs SES	323	113	ECA	ENDEAVOR III	
Leon 2009(49)	ZES vs PES	742	739	ECA	ENDEAVOR IV	
Moreu 2009(50)	ZES vs PES	722	718	ECA	ENDEAVOR IV	ARTS

Fuente: Elaboración propia

Tabla 35. Listado de estudios por tipo de análisis económico, perspectiva, tiempo de seguimiento, tasa de descuento, moneda, existencia de modelo y análisis de sensibilidad

Autor Año	Comparación	Tipo de estudio económico	Perspectiva	Tiempo de seguimiento (años)	Tasa de descuento	Moneda
Amin 2012(48)	EES vs PES	Coste efectividad y coste utilidad	Sistema Nacional de Salud	2	3%	Dólar (2010)
Eisenstein 2009(51)	ZES vs SES	Coste efectividad y coste utilidad	Sistema Nacional de Salud	3	3%	Dólar (2008)
Leon 2009(49)	ZES vs PES	Coste efectividad y coste utilidad	Sistema Nacional de Salud	2	3%	Dólar (2008)
Moreu 2009(50)	ZES vs PES	Coste efectividad	Sistema Nacional de Salud	5	3%	Euros (2007)

Autor Año	Tipo de modelo	Análisis de sensibilidad (AS)	Tipo de AS	Umbral de aceptabilidad considerado en AS	Probabilidad de aceptación bajo umbral
Amin 2012(48)		Sí	Probabilístico (simulación de 1.000 individuos)	50.000	86%
Eisenstein 2009(51)		Sí	Probabilístico (simulación de 500 individuos)	50.000	0,41
Leon 2009(49)		Sí	Probabilístico (simulación sin especificar el nº de individuos)		No se especifica aunque no se señalan diferencias
Moreu 2009(50)	Markov	No			

Fuente: Elaboración propia

Tabla 36. Listado de estudios por variables de eficacia, AVAC y coste

Autor, Año	Comparación	Tiempo de seguimiento (años)	Muerte			IM			TLR		
			alt. 1	alt. 2	dif. (p-valor)	alt. 1	alt. 2	dif. (p-valor)	alt. 1	alt. 2	dif. (p-valor)
Amin 2012(48)	EES vs PES	2				2,50%	3,90%	0,02	4,50%	6,90%	0,004
Eisenstein 2009(51)	ZES vs SES	3	3,30%	7,20%	0,140						
Leon 2009(49)	ZES vs PES	2	3,10%	2,60%	0,639	2,00%	4,10%	0,023	5,90%	4,60%	0,295
Moreu 2009(50)	ZES vs PES	5	10,00%	9,10%	0,590	2,60%	6,00%	0,002	7,80%	8,40%	0,699

Autor, Año	Comparación	TVR			AVG			AVAC		
		alt. 1	alt. 2	dif. (p-valor)	alt. 1	alt. 2	dif. (p-valor)	alt. 1	alt. 2	dif. (p-valor)
Amin 2012(48)	EES vs PES	8,20%	11,10%	0,020				1,970	1,964	0,13
Eisenstein 2009(51)	ZES vs SES	16,00%	12,20%	0,420	2,789	2,759	0,310	2,285	2,258	0,270
Leon 2009(49)	ZES vs PES	8,90%	9,20%	0,857	1,916	1,891	0,950	1,530	1,550	0,820
Moreu 2009(50)	ZES vs PES	12,70%	15,00%	0,223						

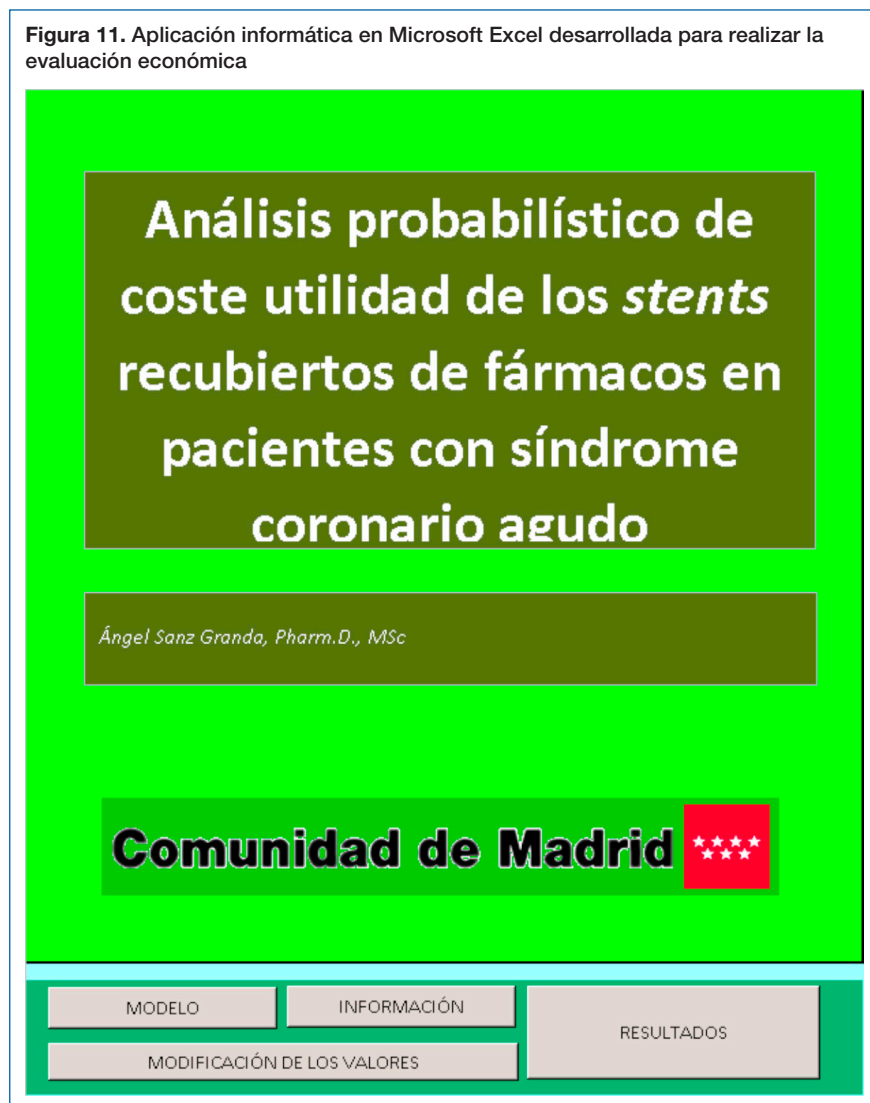
Autor, Año	Comparación	Coste		
		alt. 1	alt. 2	dif. (p-valor)
Amin 2012(48)	EES vs PES	22.061	22.355	0,49
Eisenstein 2009(51)	ZES vs SES	23.353	21.657	0,230
Leon 2009(49)	ZES vs PES	19.440	19.852	0,430
Moreu 2009(50)	ZES vs PES			

Fuente: Elaboración propia

Análisis coste utilidad

Se muestra la pantalla introductoria del modelo utilizado en la evaluación económica de los diferentes stents recubiertos de fármacos. El modelo desarrollado presenta información sobre su propio diseño, así como sobre los resultados obtenidos en el caso base y los derivados de los análisis de sensibilidad (Figura 11).

Figura 11. Aplicación informática en Microsoft Excel desarrollada para realizar la evaluación económica



Los resultados del análisis probabilístico muestran un estimado de costes con algunas oscilaciones entre los distintos tipos y una equivalencia de resultados; a partir de estos datos, la estimación del ratio coste efectividad incremental indica un nivel de isoeficiencia entre las diferentes estrategias, con valores del intervalo de confianza al 95% del RCEI que sobrepasa el 1 (Tabla 37).

Tabla 37. Resultados del análisis coste utilidad

	EES	ZES	PES	SES
Coste (€)	6.991	7.008	7.076	7.552
IC-95%	6.068	5.974	6.162	6.331
IC+95%	7.971	8.128	8.047	8.897
Resultado (AVAC)	0,0035	0,0037	0,0037	0,0034
IC-95%	0,00348	0,00315	0,00340	0,00251
IC+95%	0,00348	0,00405	0,00387	0,00388
RCUI (€/AVAC)	Referencia	75.448	Dominado	Dominado

Fuente: Elaboración propia

La representación gráfica de los resultados en el plano coste efectividad incremental, confirma los resultados de isoeficiencia (Figura 12).

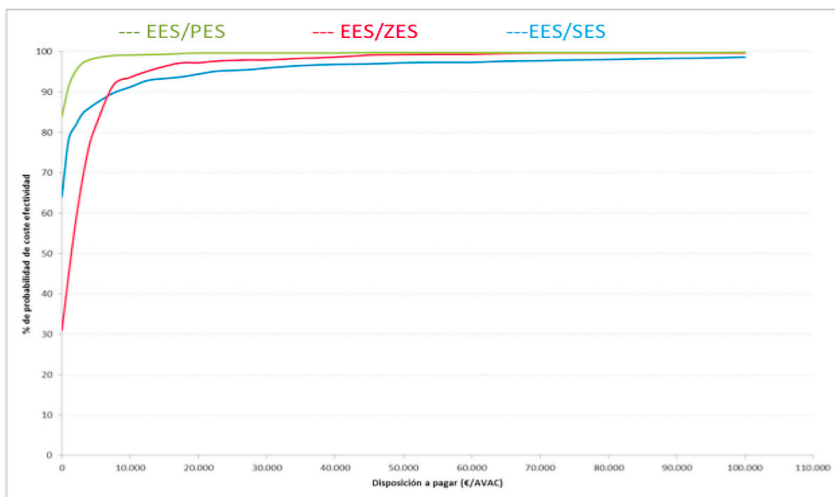
Figura 12. Representación del plano coste efectividad incremental



Fuente: Elaboración propia

Las curvas de aceptabilidad de coste efectividad (CACE) se sitúan muy próximas entre sí, no mostrando diferencias significativas (Figura 13).

Figura 13. Representación de las curvas de aceptabilidad de coste efectividad



Fuente: Elaboración propia

Se realizó un análisis posterior para evaluar la influencia del coste del stent. Se asignó un coste de 1.400 euros a los stents de segunda generación (zotarolimus y everolimus) y un coste de 1.000 euros a los de primera generación (paclitaxel y sirolimus). Los resultados se muestran en la Tabla 38, en donde se vuelve a mostrar unos valores de RCEI cuyos intervalos de confianza al 95% siguen sobrepasando el 1, si bien el coste total medio disminuye al reducirse los precios unitarios.

Tabla 38. Resultados del análisis de sensibilidad ante la variación del precio unitario de los stents.

	PES	SES	ZES	EES
Coste (€)	7.109	7.617	7.511	7.476
IC-95%	6.136	6.338	6.460	6.447
IC+95%	8.063	9.074	8.6415	8.510
Resultado (AVAC)	0,0037	0,0033	0,0037	0,0035
IC-95%	0,0034	0,0024	0,0031	-0,0002
IC+95%	0,0039	0,0039	0,0041	-0,0002
RCUI (€/AVAC)		2.697	4.933	12.047
IC-95%		-19.083	-8.594	-9.316
IC+95%		18.849	16.342	2.078

Fuente: Elaboración propia

Discusión

La revisión sistemática de la efectividad y seguridad identificó 15 estudios que cumplían con los criterios establecidos, principalmente ensayos clínicos controlados y aleatorizados de seguimiento superior a un año. El primer aspecto a reseñar es que, aunque a primera vista puede parecer que no existen muchos estudios de diferencia entre los trabajos que comparan DES vs DES con los que comparan DES vs BMS(23), la realidad es que los datos disponibles en cada una de las opciones son muy diferentes. Si en el caso de la revisión de los DES vs BMS se disponía de datos de eficacia y seguridad suficientes para poder obtener resultados concluyentes y un modelo de evaluación económica con parámetros relativamente poco sujetos a incertidumbre, en los estudios que comparan DES vs DES, la mayoría de los trabajos son parciales, es decir, sólo comparan un tipo de DES vs otro tipo de DES y, además, no siempre se realizan, para todas las combinaciones, con los mismos plazos y con las mismas variables de eficacia y seguridad. Por este motivo, se ha realizado un metaanálisis a partir de los resultados obtenidos en la revisión sistemática de la eficacia comparada de los diferentes stents liberadores de fármacos comercializados en nuestro país.

Este metaanálisis combinó todos los ensayos clínicos controlados identificados, una vez agrupados estos en función del horizonte temporal en que se estimaron los resultados relevantes. Esta desagregación de resultados temporales se efectúa con el fin de captar la diferencia existente del riesgo de incidencia de los eventos en función del tiempo de observación y teniendo en cuenta que las variables relevantes analizadas coinciden con los estados de salud que se han estimado en el modelo de Markov realizado de novo. Por este motivo, no es de extrañar que nuestro interés se centre en analizar en profundidad las incidencias acumuladas de muerte, de infarto agudo de miocardio y de revascularizaciones del vaso diana, siendo este enfoque similar al planteado en trabajos similares (23, 24). En términos generales los resultados de nuestro análisis no muestran diferencias significativas entre los diferentes tipos de DES. Sólo parecen existir diferencias en algunos casos, no muy importantes ni en valor ni en significación y que no se traducen en diferencias de resultados medidos en términos de QALYs.

Respecto a la revisión de estudios de evaluación económica, aquí el número de trabajos es muy reducido, solo 4, en comparación con los 16 encontrados en la revisión de DES vs BMS (23). En este caso los trabajos muestran que no existen diferencias significativas en cuanto a la eficiencia de los distintos tipos de DES.

Estos resultados coinciden con los que se obtienen de nuestra eva-

luación económica. En nuestro caso hay 3 comparadores equivalentes con prácticamente el mismo coste (EES, ZES y PES) pues no hay diferencias estadísticamente significativas entre ellos (aspecto que se puede apreciar al comparar sus valores medios, 6.991, 7.008 y 7.076 euros respectivamente y sus IC95%), mientras que SES es ligeramente más caro 7.552 €.

Por tanto, los resultados sugieren que PES, ZES y EES presentarían un menor coste que SES pero sin que existan diferencias significativas en los resultados (3 milésimas de AVAC en el mejor de los casos y sin tener en cuenta la dispersión, que anula esta diferencia). La confirmación se ve en los RCEI en el que todos presentan valores de su IC95% por encima y por debajo de 0, es decir, no son concluyentes (Figura 12). Además, observando el gráfico coste/efectividad incremental se ve que prácticamente se solapan todas las distribuciones y en las curvas de aceptabilidad de coste efectividad pasa lo mismo, prácticamente todas las curvas se solapan salvo la de SES que queda un poco por debajo, hasta los 40.000 €/AVAC en base al incremento de coste medio mencionado al principio; las otras 3 son prácticamente idénticas (Figura 13).

Por todo ello, la conclusión manifestada es que, con la evidencia disponible, no hay elementos concluyentes para indicar que algún tipo de stent sea más eficiente que otro. Cabría sólo la posibilidad de apuntar que SES es isoeficaz respecto de PAC, ZOT y EVE si bien presenta un ligero diferencial de coste a 5 años. Sin embargo, en el análisis de sensibilidad realizado el orden de los stents cambia, por lo que no creemos prudente concluir que exista ninguna diferencia realmente significativa entre los 4 tipos de DES comercializados en España aunque todo apunte a que los de segunda generación parece que puedan ser más eficientes que los de primera (una vez se dispongan de los resultados de efectividad pertinentes).

Por este motivo, pensamos que es conveniente llevar a cabo estudios que permitan aportar evidencia sobre los resultados de efectividad a medio plazo de los diferentes tipos de DES y así poder obtener unos resultados de eficiencia más sólidos. A este respecto, y a la vista de los resultados, no parece inadecuado establecer posibles acuerdos de riesgo compartido con los diferentes fabricantes para llevar a cabo los estudios observacionales necesarios para poder tomar decisiones sin la incertidumbre existente en este momento.

Conclusiones

Se precisan más estudios que comparen de forma directa los diferentes tipos de stents entre sí, en ensayos clínicos aleatorizados y dotados de un tamaño de muestra que les confiera un poder estadístico suficiente.

A la vista de los resultados obtenidos en la evaluación económica efectuada, no se hallan diferencias estadísticamente significativas entre los estimadores de la eficiencia, mostrando un nivel similar de eficiencia entre unos y otros tipos de stents, si bien, se sugiere un coste medio menor asociado al uso de los stents de segunda generación.

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda de estudios de eficacia

Estrategia de búsqueda PubMed

1. “zotarolimus” [Supplementary Concept] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
2. zotarolimus[Title/Abstract] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
3. #1 OR #2
4. “Sirolimus”[Mesh] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
5. sirolimus[Title/Abstract] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
6. #4 OR #5
7. “Paclitaxel”[Mesh] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
8. paclitaxel[Title/Abstract] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
9. #7 OR #8
10. “everolimus” [Supplementary Concept] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
11. everolimus[Title/Abstract] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
12. #10 OR 11
13. “Drug-Eluting Stents”[Mesh] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01

14. drug eluting stent*[Title/Abstract] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
15. #13 OR 14
16. “restenosis”[Title/Abstract] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
17. “Coronary Restenosis”[Mesh] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
18. #16 OR 17
19. “myocardial infarction”[Title/Abstract] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
20. “Myocardial Infarction”[Mesh] Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 1999/01/01
21. #19 OR 20
22. #18 OR 21
23. #3 AND #22 AND #15
24. #6 AND #22 AND #15
25. #9 AND #22 AND #15
26. #12 AND #22 AND #15
27. #23 OR #24 OR #25 OR #26

Estrategia búsqueda en Cochrane Library

- #1. MeSH descriptor: [Drug-Eluting Stents] explode all trees
- #2. “drug eluting stent”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #3. #1 or #2
- #4. zotarolimus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #5. #4 and #3
- #6. “everolimus”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #7. #6 and #3
- #8. “paclitaxel”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #9. #8 and #3
- #10. “sirolimus”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #11. #10 and #3

Estrategia de búsqueda en EMBASE

1. drug eluting stent.ab.
2. zotarolimus.ab
3. 1 and 2
4. everolimus.ab.
5. 1 and 4
6. paclitaxel.ab.
7. 1 and 6
8. sirolimus.ab.
9. 1 and 8

Anexo 2. Longitud de los stents empleados en los estudios incluidos

Autor / Año	Nombre estudio	Comparador A	Comparador B	Long STENT	mini 8≤ mm
Billinger 2008 (25)	SIRTAX	SES	PES	6,5-31 mm	√
Briguori 2011 (26)	Naples-Diabetes	ZES	SES	13-33 mm	
		SES	PES		
		ZES	PES		
Byrne 2010 (27)	ISAR-TEST-2	ZES	SES	5,8-23,1 mm	√
De la Torre Hernandez 2013 (28)	ESTROFA-LM	PES	EES	10-22 mm	
Jensen 2012 (29)	SORT OUT IV	SES	EES	2,25-4 mm	√
Kaiser 2010 (30)	BASKET-PROVE	SES	EES	8,1-54,1 mm	
Kandzari 2011 (31)	ENDEAVOR III	ZES	SES	15,3-30,72 mm	
Kang 2011 (32)	KOMER	ZES	SES	18,4-30,6 mm	
Kim 2011 (33)	PROSIT	SES	PES		
Kirtane 2013 (34)	ENDEAVOR IV	PES	ZES	7,70-19,9 mm	√
Lee 2011 (35)	DES-DIABETES	PES	SES	17,3-47,8 mm	
Leon 2010 (36)	ENDEAVOR IV	PES	ZES	7,70-19,9 mm	√
Maeng 2011 (37)	SORT OUT III	ZES	SES	2,5-3,5 mm	√
Silber 2011 (38)	RESOLUTE	EES	ZES	34,4-37 mm	
Stone 2011 (39)	SPIRIT IV	EES	PES	7,9-21,5 mm	√

Autor / Año	Nombre estudio	Extra-short >8 a ≤16.5mm	Short 16,5 ≤23.5mm	Medium >23.5 ≤32 mm	Long >32 mm
Billinger 2008 (25)	SIRTAX	√	√	√	
Briguori 2011 (26)	Naples-Diabetes	√	√	√	√
		√	√	√	√
		√	√	√	√
Byrne 2010 (27)	ISAR-TEST-2	√	√		
De la Torre Hernandez 2013 (28)	ESTROFA-LM	√	√		
Jensen 2012 (29)	SORT OUT IV				
Kaiser 2010 (30)	BASKET-PROVE	√	√	√	√
Kandzari 2011 (31)	ENDEAVOR III	√	√	√	
Kang 2011 (32)	KOMER		√	√	
Kim 2011 (33)	PROSIT				
Kirtane 2013 (34)	ENDEAVOR IV	√	√		
Lee 2011 (35)	DES-DIABETES		√	√	√
Leon 2010 (36)	ENDEAVOR IV	√	√		
Maeng 2011 (37)	SORT OUT III				
Silber 2011 (38)	RESOLUTE				√
Stone 2011 (39)	SPIRIT IV	√	√		

Anexo 3. Estrategias de búsqueda de estudios económicos

Estrategia de búsqueda PubMed

#76 Search (((((((((((((((((((("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh]) OR "Cost of Illness"[Mesh]) OR cost*[Title/Abstract]) OR economic*[Title/Abstract]) OR evaluat*[Title/Abstract]) OR valu*[Title/Abstract]) OR drug cost*[Title/Abstract]) OR cost* analys*[Title/Abstract]) OR cost*benefit*[Title/Abstract]) OR cost*effect*[Title/Abstract]) OR cost*utility[Title/Abstract])) AND (((((qaly*[Title/Abstract]) OR quality adjusted life year*[Title/Abstract]) OR cba[Title/Abstract]) OR cea[Title/Abstract]) OR cue[Title/Abstract])) AND (((((acute coronary syndrome*[Title/Abstract]) OR "Acute Coronary Syndrome"[Mesh]) OR "Myocardial Ischemia"[Mesh]) OR ischemic cardiopathy[Title/Abstract])) AND (((((((("Paclitaxel"[Mesh]) OR paclitaxel[Title/Abstract]) OR taxus[Title/Abstract])) OR (((xiencia[Title/Abstract]) OR promus[Title/Abstract]) OR everolimus[Title/Abstract]) OR "everolimus" [Supplementary Concept])) OR (((cypher[Title/Abstract]) OR sirolimus[Title/Abstract]) OR "Sirolimus"[Mesh])) OR (((endeavor[Title/Abstract]) OR zotarolimus[Title/Abstract]) OR "zotarolimus" [Supplementary Concept])) AND (((BMS[Title/Abstract]) OR "Stents/economics"[Mesh])) OR ((DES[Title/Abstract]) OR "Drug-Eluting Stents/economics"[Mesh])) AND (((((((reestenosis[Title/Abstract]) AND ("2006/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) OR reestenosis[Title/Abstract]) OR "saphenous bypass graft*[Title/Abstract]) OR left main arter*[Title/Abstract]) OR "restenosis"[Title/Abstract]) OR totally occluded lesion*[Title/Abstract]) OR restenotic lesion*[Title/Abstract]) Filters: Publication date from 2006/01/01

#75 Search (((((((((((((((((((("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh]) OR "Cost of Illness"[Mesh]) OR cost*[Title/Abstract]) OR economic*[Title/Abstract]) OR evaluat*[Title/Abstract]) OR valu*[Title/Abstract]) OR drug cost*[Title/Abstract]) OR cost* analys*[Title/Abstract]) OR cost*benefit*[Title/Abstract]) OR cost*effect*[Title/Abstract]) OR cost*utility[Title/Abstract])) AND (((((qaly*[Title/

Abstract]) OR quality adjusted life year*[Title/Abstract]) OR cba[Title/Abstract]) OR cea[Title/Abstract]) OR cue[Title/Abstract])) AND (((acute coronary syndrome*[Title/Abstract]) OR “Acute Coronary Syndrome”[Mesh]) OR “Myocardial Ischemia”[Mesh]) OR ischemic cardiopathy[Title/Abstract])) AND ((((((“Paclitaxel”[Mesh]) OR paclitaxel[Title/Abstract]) OR taxus[Title/Abstract])) OR (((xience[Title/Abstract]) OR promus[Title/Abstract]) OR everolimus[Title/Abstract]) OR “everolimus” [Supplementary Concept])) OR (((cypher[Title/Abstract]) OR sirolimus[Title/Abstract]) OR “Sirolimus”[Mesh])) OR (((endeavor[Title/Abstract]) OR zotarolimus[Title/Abstract]) OR “zotarolimus” [Supplementary Concept])) AND (((BMS[Title/Abstract]) OR “Stents/economics”[Mesh]) OR ((DES[Title/Abstract]) OR “Drug-Eluting Stents/economics”[Mesh]))) AND (((((((reestenosis[Title/Abstract] AND (“2006/01/01”[PDat] : “3000/12/31”[PDat]))) OR reestenosis[Title/Abstract]) OR “saphenous bypass graft”*[Title/Abstract]) OR left main arter*[Title/Abstract]) OR “restenosis”[Title/Abstract]) OR totally occluded lesion*[Title/Abstract]) OR restenotic lesion*[Title/Abstract])

#74 Search (((((((reestenosis[Title/Abstract] AND (“2006/01/01”[PDat] : “3000/12/31”[PDat]))) OR reestenosis[Title/Abstract]) OR “saphenous bypass graft”*[Title/Abstract]) OR left main arter*[Title/Abstract]) OR “restenosis”[Title/Abstract]) OR totally occluded lesion*[Title/Abstract]) OR restenotic lesion*[Title/Abstract]

#73 Search restenotic lesion*[Title/Abstract]

#72 Search totally occluded lesion*[Title/Abstract]

#71 Search “restenosis”[Title/Abstract]

#70 Search left main arter*[Title/Abstract]

#69 Search “saphenous bypass graft”*[Title/Abstract]

#68 Search reestenosis[Title/Abstract]

#67 Search reestenosis[Title/Abstract] Filters: Publication date from 2006/01/01

#66 Search (((((((((((((((“Costs and Cost Analysis”[Mesh]) OR “Economics”[Mesh]) OR “Cost of Illness”[Mesh]) OR cost*[Title/Abstract]) OR economic*[Title/Abstract]) OR evaluat*[Title/Abstract]) OR valu*[Title/Abstract]) OR drug

cost*[Title/Abstract]) OR cost* analys*[Title/Abstract]) OR cost*benefit*[Title/Abstract]) OR cost*effect*[Title/Abstract]) OR cost*utility[Title/Abstract])) AND (((((qaly*[Title/Abstract]) OR quality adjusted life year*[Title/Abstract]) OR cba[Title/Abstract]) OR cea[Title/Abstract]) OR cue[Title/Abstract])) AND (((((acute coronary syndrome*[Title/Abstract]) OR “Acute Coronary Syndrome”[Mesh]) OR “Myocardial Ischemia”[Mesh]) OR ischemic cardiopathy[Title/Abstract])) AND ((((((“Paclitaxel”[Mesh]) OR paclitaxel[Title/Abstract]) OR taxus[Title/Abstract])) OR (((xience[Title/Abstract]) OR promus[Title/Abstract]) OR everolimus[Title/Abstract]) OR “everolimus” [Supplementary Concept])) OR (((cypher[Title/Abstract]) OR sirolimus[Title/Abstract]) OR “Sirolimus”[Mesh])) OR (((endeavor[Title/Abstract]) OR zotarolimus[Title/Abstract]) OR “zotarolimus” [Supplementary Concept])) AND (((BMS[Title/Abstract]) OR “Stents/economics”[Mesh])) OR ((DES[Title/Abstract]) OR “Drug-Eluting Stents/economics”[Mesh])) Filters: Publication date from 2006/01/01

#65 Search (((((((((((((((((((“Costs and Cost Analysis”[Mesh]) OR “Economics”[Mesh]) OR “Cost of Illness”[Mesh]) OR cost*[Title/Abstract]) OR economic*[Title/Abstract]) OR evaluat*[Title/Abstract]) OR valu*[Title/Abstract]) OR drug cost*[Title/Abstract]) OR cost* analys*[Title/Abstract]) OR cost*benefit*[Title/Abstract]) OR cost*effect*[Title/Abstract]) OR cost*utility[Title/Abstract])) AND (((((qaly*[Title/Abstract]) OR quality adjusted life year*[Title/Abstract]) OR cba[Title/Abstract]) OR cea[Title/Abstract]) OR cue[Title/Abstract])) AND (((((acute coronary syndrome*[Title/Abstract]) OR “Acute Coronary Syndrome”[Mesh]) OR “Myocardial Ischemia”[Mesh]) OR ischemic cardiopathy[Title/Abstract])) AND ((((((“Paclitaxel”[Mesh]) OR paclitaxel[Title/Abstract]) OR taxus[Title/Abstract])) OR (((xience[Title/Abstract]) OR promus[Title/Abstract]) OR everolimus[Title/Abstract]) OR “everolimus” [Supplementary Concept])) OR (((cypher[Title/Abstract]) OR sirolimus[Title/Abstract]) OR “Sirolimus”[Mesh])) OR (((endeavor[Title/Abstract]) OR zotarolimus[Title/Abstract]) OR “zotarolimus” [Supplementary Concept])) AND (((BMS[Title/Abstract]) OR “Stents/economics”[Mesh])) OR ((DES[Title/Abstract]) OR “Drug-Eluting Stents/economics”[Mesh]))

- #64** Search (((BMS[Title/Abstract]) OR “Stents/economics”[Mesh])) OR ((DES[Title/Abstract]) OR “Drug-Eluting Stents/economics”[Mesh])
- #63** Search ((((((“Paclitaxel”[Mesh]) OR paclitaxel[Title/Abstract]) OR taxus[Title/Abstract])) OR (((xience[Title/Abstract]) OR promus[Title/Abstract]) OR everolimus[Title/Abstract]) OR “everolimus” [Supplementary Concept])) OR (((cypher[Title/Abstract]) OR sirolimus[Title/Abstract]) OR “Sirolimus”[Mesh])) OR (((endeavor[Title/Abstract]) OR zotarolimus[Title/Abstract]) OR “zotarolimus” [Supplementary Concept])
- #62** Search (((acute coronary syndrome*[Title/Abstract]) OR “Acute Coronary Syndrome”[Mesh]) OR “Myocardial Ischemia”[Mesh]) OR ischemic cardiopathy[Title/Abstract]
- #61** Search ((endeavor[Title/Abstract]) OR zotarolimus[Title/Abstract]) OR “zotarolimus” [Supplementary Concept]
- #60** Search ((cypher[Title/Abstract]) OR sirolimus[Title/Abstract]) OR “Sirolimus”[Mesh]
- #59** Search (((xience[Title/Abstract]) OR promus[Title/Abstract]) OR everolimus[Title/Abstract]) OR “everolimus” [Supplementary Concept]
- #58** Search ((“Paclitaxel”[Mesh]) OR paclitaxel[Title/Abstract]) OR taxus[Title/Abstract]
- #57** Search (DES[Title/Abstract]) OR “Drug-Eluting Stents/economics”[Mesh]
- #56** Search (BMS[Title/Abstract]) OR “Stents/economics”[Mesh]
- #55** Search (((qaly*[Title/Abstract]) OR quality adjusted life year*[Title/Abstract]) OR cba[Title/Abstract]) OR cea[Title/Abstract] OR cue[Title/Abstract]
- #54** Search (((((((((((“Costs and Cost Analysis”[Mesh])) OR “Economics”[Mesh]) OR “Cost of Illness”[Mesh]) OR cost*[Title/Abstract]) OR economic*[Title/Abstract]) OR evaluat*[Title/Abstract]) OR valu*[Title/Abstract]) OR drug cost*[Title/Abstract]) OR cost* analys*[Title/Abstract]) OR cost*benefit*[Title/Abstract]) OR cost*effect*[Title/Abstract]) OR cost*utility[Title/Abstract]
- #53** Search acute coronary syndrome*[Title/Abstract]

- #52 Search “Acute Coronary Syndrome”[Mesh]
- #50 Search “Myocardial Ischemia”[Mesh]
- #46 Search ischemic cardiopathy[Title/Abstract]
- #45 Search “zotarolimus” [Supplementary Concept]
- #43 Search zotarolimus[Title/Abstract]
- #42 Search endeavor[Title/Abstract]
- #41 Search xience[Title/Abstract]
- #40 Search “Sirolimus”[Mesh]
- #38 Search sirolimus[Title/Abstract]
- #37 Search cypher[Title/Abstract]
- #36 Search “everolimus” [Supplementary Concept]
- #34 Search everolimus[Title/Abstract]
- #33 Search promus[Title/Abstract]
- #32 Search taxus[Title/Abstract]
- #31 Search paclitaxel[Title/Abstract]
- #30 Search “Paclitaxel”[Mesh]
- #28 Search “Drug-Eluting Stents/economics”[Mesh]
- #25 Search “Stents/economics”[Mesh]
- #22 Search DES[Title/Abstract]
- #21 Search BMS[Title/Abstract]
- #20 Search cue[Title/Abstract]
- #19 Search cea[Title/Abstract]
- #18 Search cba[Title/Abstract]
- #17 Search quality adjusted life year*[Title/Abstract]
- #16 Search OR quality adjusted life year*[Title/Abstract]
- #15 Search qaly*[Title/Abstract]
- #14 Search cost*utility[Title/Abstract]
- #13 Search cost*effect*[Title/Abstract]
- #12 Search cost*benefit*[Title/Abstract]

- #11** Search cost* analys*[Title/Abstract]
- #10** Search drug cost*[Title/Abstract]
- #9** Search valu*[Title/Abstract]
- #8** Search evaluat*[Title/Abstract]
- #6** Search economic*[Title/Abstract]
- #5** Search cost*[Title/Abstract]
- #4** Search “Cost of Illness”[Mesh]
- #3** Search “Economics”[Mesh]
- #2** Search “Costs and Cost Analysis”[Mesh]

Estrategia de búsqueda DARE, NHS EED, HTA y HEED

- 1 MeSH DESCRIPTOR Drug-Eluting Stents EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER EC IN NHSEED,HTA
- 2 MeSH DESCRIPTOR Stents EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER EC IN NHSEED,HTA
- 3 * IN NHSEED, HTA WHERE PD FROM 02/01/2006 TO 18/06/2013
- 4 MeSH DESCRIPTOR Myocardial Ischemia EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER EC IN NHSEED,HTA
- 5 (paclitaxel) IN NHSEED, HTA WHERE PD FROM 02/01/2006 TO 18/06/2013
- 6 (everolimus) IN NHSEED, HTA WHERE PD FROM 02/01/2006 TO 18/06/2013
- 7 (sirolimus) IN NHSEED, HTA WHERE PD FROM 02/01/2006 TO 18/06/2013
- 8 (everolimus) IN NHSEED, HTA WHERE PD FROM 02/01/2006 TO 18/06/2013
- 9 (taxus) IN NHSEED, HTA WHERE PD FROM 02/01/2006 TO 18/06/2013
- 10 (promus) IN NHSEED, HTA WHERE PD FROM 02/01/2006 TO 18/06/2013
- 11 (cypher) IN NHSEED, HTA WHERE PD FROM 02/01/2006 TO 18/06/2013
- 12 (xience) IN NHSEED, HTA WHERE PD FROM 02/01/2006 TO 18/06/2013
- 13 (endeavor) IN NHSEED, HTA WHERE PD FROM 02/01/2006 TO 18/06/2013
- 14 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
- 15 #2 AND #14
- 16 #3 AND #4 AND #15
- 17 MeSH DESCRIPTOR Coronary Restenosis EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER EC IN NHSEED,HTA

- 18 (restenosis)
- 19 (myocardial ischemia)
- 20 MeSH DESCRIPTOR Graft Occlusion, Vascular EXPLODE ALL TREES WITH QUALIFIER EC IN NHSEED,HTA
- 21 #17 OR #18 OR #19 OR #20
- 22 #16 AND #21

Estrategia de búsqueda EMBASE

- #39 #31 AND #38
- #38 #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37
- #37 restenotic AND lesion* AND [2006-2013]/py
- #36 totally AND occluded AND lesion* AND [2006-2013]/py
- #35 'restenosis'/exp OR restenosis AND [2006-2013]/py
- #34 left AND main AND arter* AND [2006-2013]/py
- #33 saphenous AND bypass AND graft* AND [2006-2013]/py
- #32 reestenosis AND [2006-2013]/py
- #31 #17 AND #23 AND #24 AND #25 AND #26 AND #30
- #30 #27 OR #28 OR #29
- #29 ischemic AND ('cardiopathy'/exp OR cardiopathy) AND [2006-2013]/py
- #28 'ischemic heart disease'/exp
- #27 acute AND coronary AND syndrome* AND [2006-2013]/py
- #26 #24 AND #25
- #25 #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #24 #2 OR #3
- #23 #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
- #22 cba AND [2006-2013]/py
- #21 'cue'/exp OR cue AND [2006-2013]/py
- #20 'cea'/exp OR cea AND [2006-2013]/py
- #19 quality AND adjusted AND ('life'/exp OR life) AND year* AND [2006-2013]/py
- #18 'qaly'/exp OR qaly AND [2006-2013]/py
- #17 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16
cost* AND utility AND [2006-2013]/py
- #16 #3 AND #4 AND #15
- #15 cost*effect* AND [2006-2013]/py

- #14 cost*benefit* AND [2006-2013]/py
- #13 'drug'/exp OR drug AND cost* AND [2006-2013]/py
- #12 cost*analys* AND [2006-2013]/py
- #11 valu* AND [2006-2013]/py
- #10 evaluat* AND [2006-2013]/py
- #9 economic* AND [2006-2013]/py
- #8 cost* AND [2006-2013]/py
- #7 'zotarolimus'/exp OR zotarolimus AND [2006-2013]/py
- #6 'sirolimus'/exp OR sirolimus AND [2006-2013]/py
- #5 'everolimus'/exp OR everolimus AND [2006-2013]/py
- #4 'paclitaxel'/exp OR paclitaxel AND [2006-2013]/py
- #3 'drug eluting stent'/exp
- #2 'bare metal stent'/exp

Estrategia de búsqueda Cochrane Library

- #1 MeSH descriptor: [Stents] explode all trees and with qualifiers: [Economics - EC]
- #2 MeSH descriptor: [Drug-Eluting Stents] explode all trees and with qualifiers: [Economics - EC]
- #3 DES from 2006, in Economic Evaluations
- #4 BMS from 2006, in Economic Evaluations
- #5 MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees and with qualifiers: [Economics - EC]
- #6 #1 or #4
- #7 #2 or #3
- #8 #6 and #7
- #9 “myocardial infarction”:ti,ab,kw from 2006, in Economic Evaluations (Word variations have been searched)
- #10 #5 or #9
- #11 #8 and #10 from 2006 to 2013, in Economic Evaluations

Bibliografía

1. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Revista Española de Cardiología*. 2013 6//;66(6):472-81.
2. Hill R, Bagust A, Bakhai A, Dickson R, Dünder Y, Haycox A, et al. Coronary artery stents: a rapid systematic review and economic evaluation. 2004.
3. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(8):489-95.
4. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(8):496-501.
5. Diaz JF, de La Torre JM, Sabate M, Goicolea J. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 21st official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2011). *Revista española de cardiología (English ed)*. 2012 Dec;65(12):1106-16. PubMed PMID: 23063310. Epub 2012/10/16.
6. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(3):E1-E211.
7. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Douglas PS, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(24):e44-e164.

8. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jan 29;61(4):e78-140. PubMed PMID: 23256914. Epub 2012/12/22. eng.
9. Gibler WB, Cannon CP, Blomkalns AL, Char DM, Drew BJ, Hollander JE, et al. Practical implementation of the Guidelines for Unstable Angina/Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in the emergency department. *Annals of emergency medicine.* 2005 Aug;46(2):185-97. PubMed PMID: 16046952. Epub 2005/07/28. eng.
10. Pollack CV, Jr., Hollander JE, Chen AY, Peterson ED, Bangalore S, Peacock FW, et al. Non-ST-elevation myocardial infarction patients who present during off hours have higher risk profiles and are treated less aggressively, but their outcomes are not worse: a report from Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines CRUSADE initiative. *Critical pathways in cardiology.* 2009 Mar;8(1):29-33. PubMed PMID: 19258835. Epub 2009/03/05. eng.
11. Wenger NK. What's new in antiplatelet and anticoagulant therapy recommendations for unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: 2012 focused update from the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Clinical cardiology.* 2012 Nov;35(11):669-72. PubMed PMID: 23070718. Epub 2012/10/17. eng.
12. Marrugar J, Elosua R, Marti H. Epidemiology of Ischaemic Heart Disease in Spain: Estimation of the Number of Cases and Trends from 1997 to 2005. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55(4):10.
13. Castro A. Estrategia en Cardiopatía Isquémica del Sistema Nacional de Salud. Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 22 de octubre de 2009 2011. Available from: http://www.mspsi.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/cardiopatia_isquemica/Estrategia_Cardiopatia_Isquemica.pdf
14. Arnold SV, Spertus JA, Jones PG, Xiao L, Cohen DJ. The impact of dyspnea on health-related quality of life in patients with coronary artery disease: results from the PREMIER registry. *American Heart Journal.* 2009;157(6):1042-9. e1.

15. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, et al. Implementation of Guidelines Improves the Standard of Care The Viennese Registry on Reperfusion Strategies in ST-Elevation Myocardial Infarction (Vienna STEMI Registry). *Circulation*. 2006;113(20):2398-405.
16. Nallamothu B, Fox KA, Kennelly BM, Van de Werf F, Gore JM, Steg PG, et al. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. *The Global Registry of Acute Coronary Events*. *Heart*. 2007;93(12):1552-5.
17. Ong A T DJ, van Hout B A, Lemos P A, Bosch J L, van Domburg R T, Serruys P W. Cost-effectiveness of the unrestricted use of sirolimus-eluting stents vs bare metal stents at 1 and 2-year follow-up: results from the RESEARCH Registry 2006. 2996-3003 p.
18. Zahn R, Hamm CW, Schneider S, Zeymer U, Richardt G, Kelm M, et al. Predictors of death or myocardial infarction during follow-up after coronary stenting with the sirolimus-eluting stent. Results from the prospective multicenter German Cypher Stent Registry. *The American heart journal*. 2006;152(6):1146-52.
19. Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Seidl K, et al. Decreasing hospital mortality between 1994 and 1998 in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty but not in patients treated with intravenous thrombolysis Results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction (MITRA) registry and the myocardial infarction registry (MIR). *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(7):2064-71.
20. Arós F, Heras M, Vila J, Sanz H, Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G. en representación de los investigadores de los registros PRIAMHO I, II y MASCARA et al. Reducción de la mortalidad precoz ya 6 meses en pacientes con IAM en el periodo 1995-2005. Datos de los registros PRIAMHO I, II y MASCARA. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:972-80.
21. Jiménez-Candil J, Díaz-Castro Ó, Barrabés JA, García de la Villa B, Bodí Peris V, López Palop R, et al. Actualización en cardiopatía isquémica y cuidados críticos cardiológicos. *Revista española de cardiología*. 2013.
22. National Heart LaBI. ¿Cuáles son los riesgos de la angioplastia coronaria? : National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health. U.S. Department of Health & Human Services; 2012 [cited 2013 27/06/2013]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/health-spanish/health-topics/temas/angio/risks.html>.

23. Sánchez Granda, A. Evaluaci3n econ3mica de los stents recubiertos de fármacos en el tratamiento de la cardiopatía isquémica (actualizaci3n). Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluaci3n de Tecnologías Sanitarias de la Comunidad de Madrid. 2013. Informes de Evaluaci3n de Tecnologías Sanitarias.
24. Martín Saborido C, Blasco Amaro JA, Callejo Velasco D, L3pez-Pedraza G3mez MJ, Maeso Martínez S. Evaluaci3n econ3mica de los stents recubiertos de fármacos en indicaciones de riesgo. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSC. Unidad de Evaluaci3n de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo. UETS N 2006/03.; 2008.
25. Billinger M, Beutler J, Taghetchian KR, Remondino A, Wenaweser P, Cook S, et al. Two-year clinical outcome after implantation of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in diabetic patients. *European heart journal*. 2008 Mar;29(6):718-25. PubMed PMID: 18272504. Epub 2008/02/15. eng.
26. Briguori C, Airoidi F, Visconti G, Focaccio A, Caiazzo G, Golia B, et al. Novel approaches for preventing or limiting events in diabetic patients (Naples-diabetes) trial: a randomized comparison of 3 drug-eluting stents in diabetic patients. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2011 Apr 1;4(2):121-9. PubMed PMID: 21364149. Epub 2011/03/03. eng.
27. Byrne RA, Kastrati A, Tiroch K, Schulz S, Pache J, Pini3ck S, et al. 2-year clinical and angiographic outcomes from a randomized trial of polymer-free dual drug-eluting stents versus polymer-based Cypher and Endeavor [corrected] drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 8;55(23):2536-43. PubMed PMID: 20417052. Epub 2010/04/27. eng.
28. De la Torre Hernandez JM, Alfonso F, Sanchez Recalde A, Jimenez Navarro MF, Perez de Prado A, Hernandez F, et al. Comparison of paclitaxel-eluting stents (Taxus) and everolimus-eluting stents (Xience) in left main coronary artery disease with 3 years follow-up (from the ESTROFA-LM registry). *The American journal of cardiology*. 2013 Mar 1;111(5):676-83. PubMed PMID: 23273715. Epub 2013/01/01. eng.
29. Jensen LO, Thayssen P, Junker A, Maeng M, Tilsted HH, Kaltoft A, et al. Comparison of outcomes in patients with versus without diabetes mellitus after revascularization with everolimus- and sirolimus-eluting stents (from the SORT OUT IV trial). *The American journal of cardiology*. 2012 Dec 1;110(11):1585-91. PubMed PMID: 22959714. Epub 2012/09/11. eng.

30. Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *The New England journal of medicine*. 2010 Dec 9;363(24):2310-9. PubMed PMID: 21080780. Epub 2010/11/18. eng.
31. Kandzari DE, Mauri L, Popma JJ, Turco MA, Gurbel PA, Fitzgerald PJ, et al. Late-term clinical outcomes with zotarolimus- and sirolimus-eluting stents. 5-year follow-up of the ENDEAVOR III (A Randomized Controlled Trial of the Medtronic Endeavor Drug [ABT-578] Eluting Coronary Stent System Versus the Cypher Sirolimus-Eluting Coronary Stent System in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovascular interventions*. 2011 May;4(5):543-50. PubMed PMID: 21596327. Epub 2011/05/21. eng.
32. Kang SJ, Mintz GS, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, et al. Comparison of zotarolimus-eluting stents with sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: intimal hyperplasia and vascular changes assessed by volumetric intravascular ultrasound analysis. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2011 Apr 1;4(2):139-45. PubMed PMID: 21364151. Epub 2011/03/03. eng.
33. Kim HS, Lee JH, Lee SW, Kim YH, Park JH, Choi SW, et al. Long-term safety and efficacy of sirolimus- vs. paclitaxel-eluting stent implantation for acute ST-elevation myocardial infarction: 3-year follow-up of the PROSIT trial. *International journal of cardiology*. 2011 Mar 3;147(2):253-7. PubMed PMID: 19783056. Epub 2009/09/29. eng.
34. Kirtane AJ, Leon MB, Ball MW, Bajwa HS, Sketch MH, Jr., Coleman PS, et al. The "final" 5-year follow-up from the ENDEAVOR IV trial comparing a zotarolimus-eluting stent with a paclitaxel-eluting stent. *JACC Cardiovascular interventions*. 2013 Apr;6(4):325-33. PubMed PMID: 23523453. Epub 2013/03/26. eng.
35. Lee SW, Park SW, Kim YH, Yun SC, Park DW, Lee CW, et al. A randomized comparison of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus: 4-year clinical outcomes of DES-DIABETES (drug-eluting stent in patients with DIABETES mellitus) trial. *JACC Cardiovascular interventions*. 2011 Mar;4(3):310-6. PubMed PMID: 21435609. Epub 2011/03/26. eng.

36. Leon MB, Nikolsky E, Cutlip DE, Mauri L, Liberman H, Wilson H, et al. Improved late clinical safety with zotarolimus-eluting stents compared with paclitaxel-eluting stents in patients with de novo coronary lesions: 3-year follow-up from the ENDEAVOR IV (Randomized Comparison of Zotarolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease) trial. *JACC Cardiovascular interventions*. 2010 Oct;3(10):1043-50. PubMed PMID: 20965463. Epub 2010/10/23. eng.
37. Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Kalsoft A, Kelbaek H, Abildgaard U, et al. Outcome of sirolimus-eluting versus zotarolimus-eluting coronary stent implantation in patients with and without diabetes mellitus (a SORT OUT III Substudy). *The American journal of cardiology*. 2011 Nov 1;108(9):1232-7. PubMed PMID: 21864817. Epub 2011/08/26. eng.
38. Silber S, Windecker S, Vranckx P, Serruys PW. Unrestricted randomised use of two new generation drug-eluting coronary stents: 2-year patient-related versus stent-related outcomes from the RESOLUTE All Comers trial. *Lancet*. 2011 Apr 9;377(9773):1241-7. PubMed PMID: 21459430. Epub 2011/04/05. eng.
39. Stone GW, Rizvi A, Sudhir K, Newman W, Applegate RJ, Cannon LA, et al. Randomized comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents. 2-year follow-up from the SPIRIT (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) IV trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jun 28;58(1):19-25. PubMed PMID: 21514084. Epub 2011/04/26. eng.
40. Vivian NG, Stone GW. Diabéticos y stents liberadores de fármacos en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST: confianza en las cifras. *Revista Española de Cardiología*. 2009;62(04):343-6.
41. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(10):989-97.
42. Iijima R, Byrne RA, Dibra A, Ndrepepa G, Spaulding C, Laarman GJ, et al. Stents liberadores de fármacos frente a stents convencionales en pacientes diabéticos con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: un análisis combinado de los datos de pacientes individuales de 7 ensayos aleatorizados. *Revista española de cardiología*. 2009;62(4):354-64.
43. Rosas A, Palacios J, Muñiz A, De la Cruz R, Reyes S, Jauregui O, et al. ¿La longitud del stent modifica la evolución clínica de los pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo (ICP)? *Rev Mex Cardiol*. 2005;16(4):7.

44. Kastrati A, Elezi S, Dirschinger J, Hadamitzky M, Neumann F-J, Schömig A. Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *The American journal of cardiology*. 1999;83(12):1617-22.
45. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(6):1428-36.
46. Foley DP, Pieper M, Wijns W, Suryapranata H, Grollier G, Legrand V, et al. The influence of stent length on clinical and angiographic outcome in patients undergoing elective stenting for native coronary artery lesions; final results of the Magic 5L Study. *European heart journal*. 2001 Sep;22(17):1585-93. PubMed PMID: 11492988.
47. Guallar E, Damián J, Martín-Moreno JM. Metaanálisis y revisiones sistemáticas en cardiología. *Revista Española de Cardiología*. 1997;50(5):345-54.
48. Amin AP, Reynolds MR, Lei Y, Magnuson EA, Vilain K, Durtschi AJ, et al. Cost-effectiveness of everolimus- versus paclitaxel-eluting stents for patients undergoing percutaneous coronary revascularization (from the SPIRIT-IV Trial). *The American journal of cardiology*. 2012 Sep 15;110(6):765-70. PubMed PMID: 22651880. Epub 2012/06/02. eng.
49. Leon MB, Kandzari DE, Eisenstein EL, Anstrom KJ, Mauri L, Cutlip DE, et al. Late Safety, Efficacy, and Cost-Effectiveness of a Zotarolimus-Eluting Stent Compared With a Paclitaxel-Eluting Stent in Patients With De Novo Coronary Lesions. 2-Year Follow-Up From the ENDEAVOR IV Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2009;2(12):1208-18.
50. Moreu J, Cequier A, Brosa M, Rodriguez JM, Crespo C, Hernandez JM, et al. Economic evaluation and budget impact analysis of the Endeavor(registered trademark) drug-eluting stent in Spain. *Gaceta Sanitaria*. 2009;23(6):540-7.
51. Eisenstein EL, Leon MB, Kandzari DE, Mauri L, Edwards R, Kong DF, et al. Long-Term Clinical and Economic Analysis of the Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent Versus the Cypher Sirolimus-Eluting Stent. 3-Year Results From the ENDEAVOR III Trial (Randomized Controlled Trial of the Medtronic Endeavor Drug [ABT-578] Eluting Coronary Stent System Versus the Cypher Sirolimus-Eluting Coronary Stent System in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2009;2(12):1199-207.



Dirección General de Investigación,
Formación e Infraestructuras Sanitarias
CONSEJERÍA DE SANIDAD

Comunidad de Madrid

www.madrid.org